

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHAVEZ”**

**“EI OBESO METABÓLICAMENTE SANO COMO DONADOR RENAL Y SU
IMPACTO EN LOS DESENLACES RENALES”**

TESIS DE TITULACIÓN

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGIA

PRESENTA:

**DR. VÍCTOR FERNANDO OLAGUEZ RAMÍREZ
RESIDENTE DE NEFROLOGIA**

**DR. JUAN VERDEJO PARÍS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. CÉSAR FLORES GAMA**



CIUDAD DE MEXICO

JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JUAN VERDEJO PARÍS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHAVEZ”

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHAVEZ”

DR CÉSAR FLORES GAMA
TUTOR DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHAVEZ”

DR. VÍCTOR FERNANDO OLAGUEZ RAMÍREZ
MEDICO RESIDENTE NEFROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por todo su cariño, comprensión, paciencia a lo largo de este camino y porque han sido pilar importante en mi formación.

A mi esposa por estar siempre a mi lado, ser mi estímulo, por su constante apoyo e interminable paciencia.

A mi familia por estar siempre conmigo, por su apoyo incondicional durante todo este camino.

A mis sobrinos Ángel y Arturo por impulsarme a seguir adelante y que gracias a ellos he conseguido ser un mejor ser humano

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” por permitir mi desarrollo profesional y por permitirme haber vivido esta experiencia.

Al Dr. César Flores Gama por todo su apoyo otorgado para realizar este trabajo, por su apego y entrega como médico y como ser humano.

ÍNDICE

ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACION	16
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	17
OBJETIVOS	17
HIPOTESIS NULA.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
RESULTADOS	21
DISCUSION	28
CONCLUSIONES.....	31
REFERENCIAS..	32

ANTECEDENTES

El término enfermedad renal crónica (ERC) hace referencia a un grupo heterogéneo de patologías que se caracterizan por alteraciones en la estructura y función renal, y cuyas manifestaciones dependerán de la causa o causas subyacentes, así como de la severidad de la enfermedad.¹

La ERC se de acuerdo a las guías de recomendación internacionales se clasifica en estadios de severidad progresiva de acuerdo al filtrado glomerular y el grado de albuminuria.¹ Es conocido que un menor filtrado glomerular o un mayor grado de albuminuria se asocia a un mayor riesgo daño renal agudo, progresión en los estadios de ERC y mortalidad por cualquier causa.^{1,2} Tabla 1

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Tabla 1. Clasificación de ERC en base a Tasa de filtrado glomerular y albuminuria.¹ se evalúa el riesgo de progresión de Enfermedad renal crónica (ERC) aquellos pacientes en color verde son considerados como de bajo riesgo; amarillo aquellos pacientes con riesgo incrementado; naranja pacientes con alto riesgo; rojo pacientes con muy alto riesgo.¹

La enfermedad renal crónica (ERC) es la resultante de diversas enfermedades crónico-degenerativas, entre las que destacan la diabetes mellitus y la hipertensión arterial.

Las cifras de morbilidad y mortalidad son alarmantes; en México, esta es una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias.³

EPIDEMIOLOGIA

Durante las últimas tres décadas la población con enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal crónica avanzada han alcanzado proporciones alarmantes⁴, considerándose un problema de salud pública no sólo por impacto en la calidad y expectativa de vida de la población afectada, sino también por el incremento en los gastos en salud derivados.^{5,6}

De acuerdo a registros del sistema de datos de patologías renales de Estados Unidos (USRDS), la prevalencia de ERC incrementó de 12 a 14% entre 1988-1994 y 1999-2004, con un mayor incremento en pacientes con estadio 3 de la ERC pasando de 4.5% a 6%.⁴ Figura 1

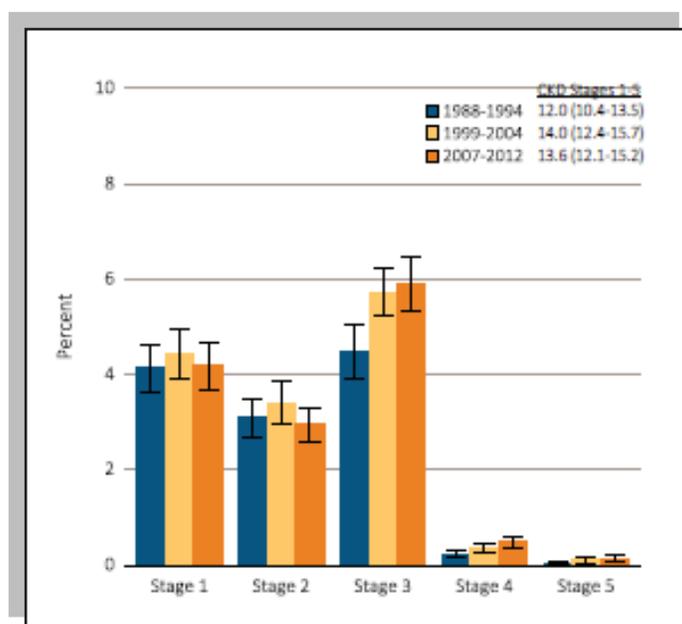


Figura 1. Prevalencia de ERC por estadios. Participantes de la encuesta NHANES, 1988-2012⁴

En México hasta el momento se carece de un registro de pacientes con ERC por lo que se desconoce el número preciso de pacientes que viven con esta enfermedad. Se estima una incidencia de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) de 377 casos por millón de habitantes y la prevalencia de 1,142, y de ellos alrededor de 52.000 pacientes reciben algún tipo de terapia sustitutiva.³

Impacto económico de la ERC

Datos publicados por el sistema de salud en Estados Unidos muestran que el costo total de la atención de pacientes con ERC y ERC avanzada ascendió aproximadamente a \$62

mil millones, el equivalente al 6.4% del presupuesto asignado para gastos en salud.⁴ De manera similar, en la Unión Europea el 2% de los recursos de salud se destinan para éste problema.⁶

Mortalidad y ERC

La tasa de mortalidad de los pacientes con ERC es sustancialmente mayor de la población general, y ésta se ve incrementada conforme disminuye el filtrado glomerular o incrementa la albuminuria.⁷ Un estudio hecho en la población con ERC en estados unidos demostró que la tasa de mortalidad en pacientes en estadios 4 y 5 era de hasta 3 a 6 veces mayor al compararlo con población con tasa de filtrado glomerular mayor de 60 ml/min.⁸ Figura 2

Diversos estudios han mostrado que aquellos pacientes con enfermedad renal crónica avanzada a pesar de recibir alguna modalidad de tratamiento sustitutivo de la función renal como hemodiálisis o diálisis peritoneal continúan teniendo tasas de mortalidad significativamente mayores a las de la población general² (Figura 3), sin embargo cuando este grupo de pacientes reciben un trasplante renal de manera exitosa la supervivencia pareciera ser similar a la de la población general, por este motivo en la actualidad se considera al trasplante renal como el tratamiento sustitutivo de la función renal ideal para aquellos pacientes con enfermedad renal avanzada.⁸

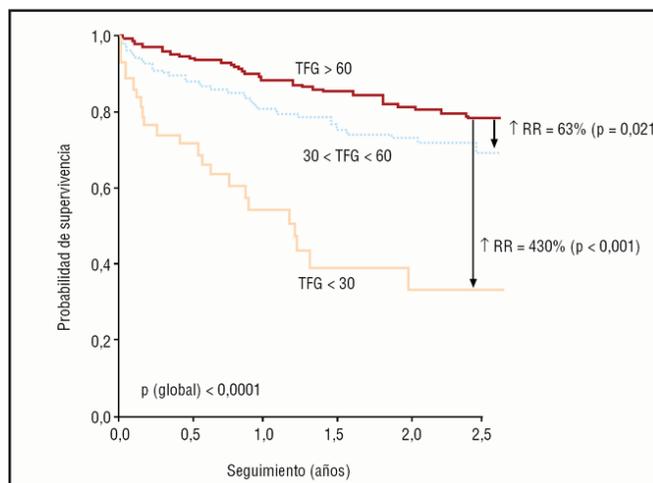


Figura 2. Riesgo relativo de mortalidad. A menor TFG se incrementa el riesgo de ERC así como la mortalidad cardiovascular

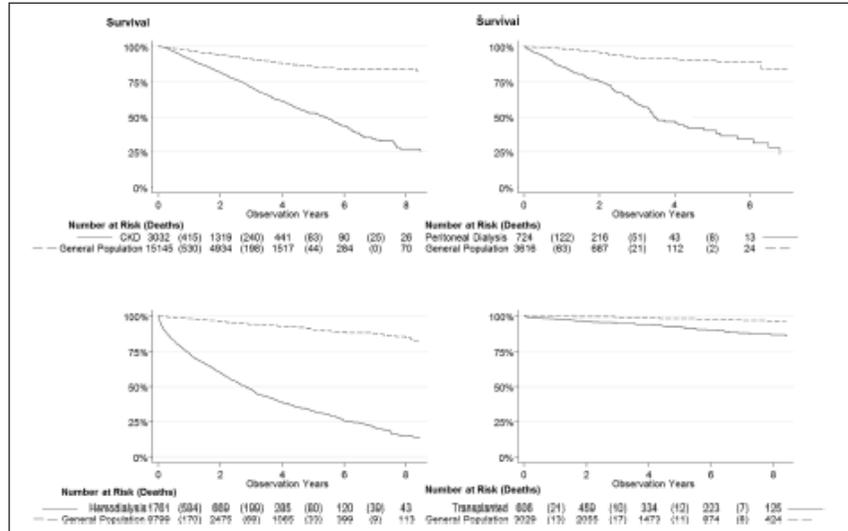


Figura 3. Curvas de mortalidad en base a tipo de terapia de sustitución de la función renal⁸

Epidemiología del Trasplante renal

En los últimos años las tendencias globales en el número de trasplantes se ha incrementado de manera significativa, sin embargo a pesar de este incremento cabe mencionar que el número de pacientes con ERC y el número de pacientes en lista de espera es mucho mayor al índice de trasplante, esto sugiere que la tasa de trasplante ha disminuido sin embargo esto se explica por el mayor número de pacientes con enfermedad renal crónica y en lista de espera.⁹ Figura 4

La OMS reporta que existen alrededor de 90 países a nivel mundial que cuentan con la infraestructura para llevar a cabo el programa de trasplante renal. EU es el país con mayor número de trasplantes realizados con un promedio de 6435 por año, seguido por Brasil con 1738 trasplantes por año. México ocupa el cuarto lugar a nivel mundial, con un promedio por año de más de 1000 trasplantes cifra que incrementa cada vez más.⁹

Desde 1963 hasta el año 2013 se han realizado en México un total de 37,808 (Vivo 29458, cadavérico 8350) trasplantes tanto de donador vivo como fallecido con un incremento sustancial para ambos grupos. Esta disparidad entre ambo grupos (figura 5,6) se explica por la falta de cultura de donación de órganos, por lo que existe un tendencia a realizar trasplantes renales utilizando riñones procedentes de donadores vivos, esto se ve reflejado en los datos del CENATRA (Centro Nacional de Trasplantes) al comprar donador vivo VS cadavérico, demostrando que se realizan 3 trasplantes de donador vivo por cada trasplante de donador cadavérico. CENATRA 2016. Figura 5,6

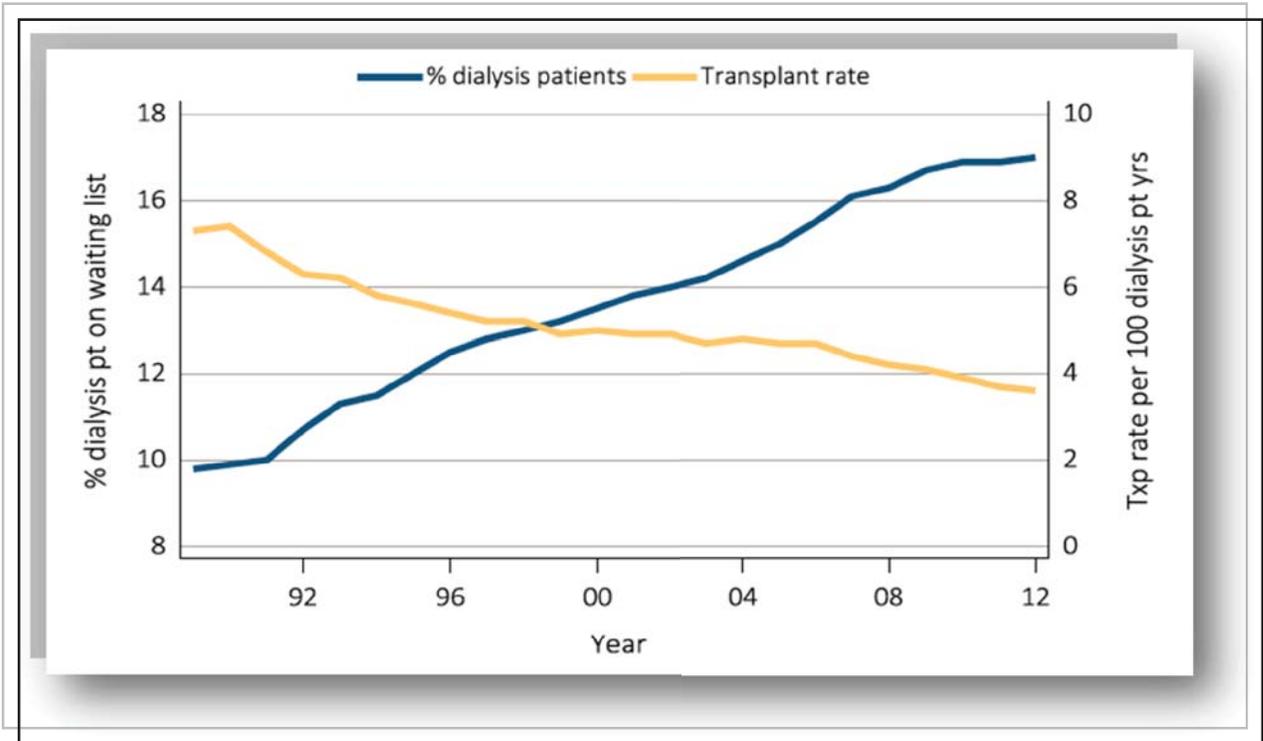


Figura 4. El Trasplante renal es la terapia de elección, en el gráfico se observa como el índice de trasplante ha disminuido y esto se explica debido a que hay mayor número de pacientes en diálisis. FUENTE: USRDS, Annual Data Report, Chapter 6. Transplantation 2014,153-162.

Número de trasplantes realizados y pacientes en lista de espera en México

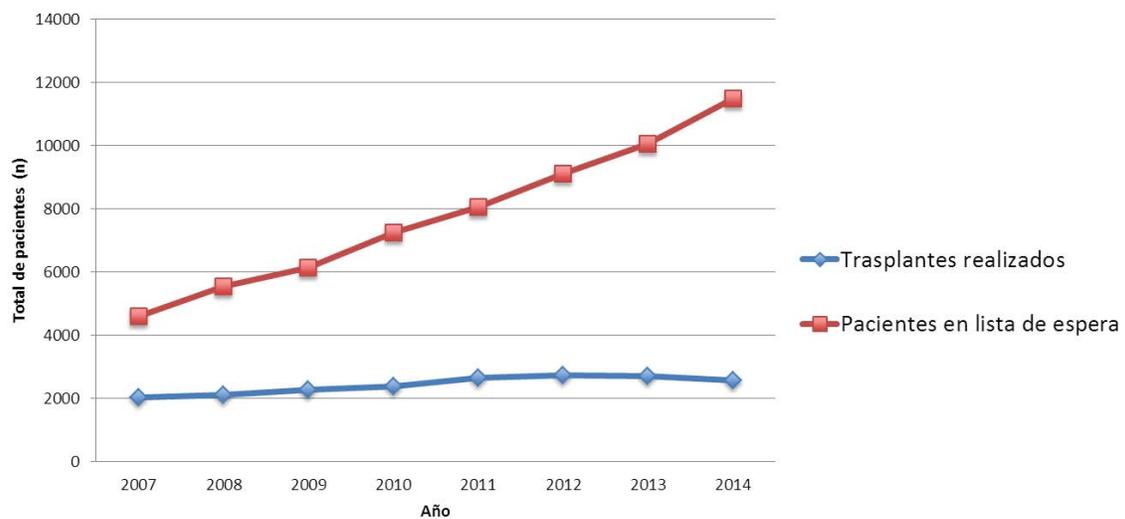


Figura 5. Datos tomados de fuente CENATRA. Como observamos el número de pacientes en lista de espera supera el número de trasplantes realizados, esto por la falta de cultura de donación cadavérica.

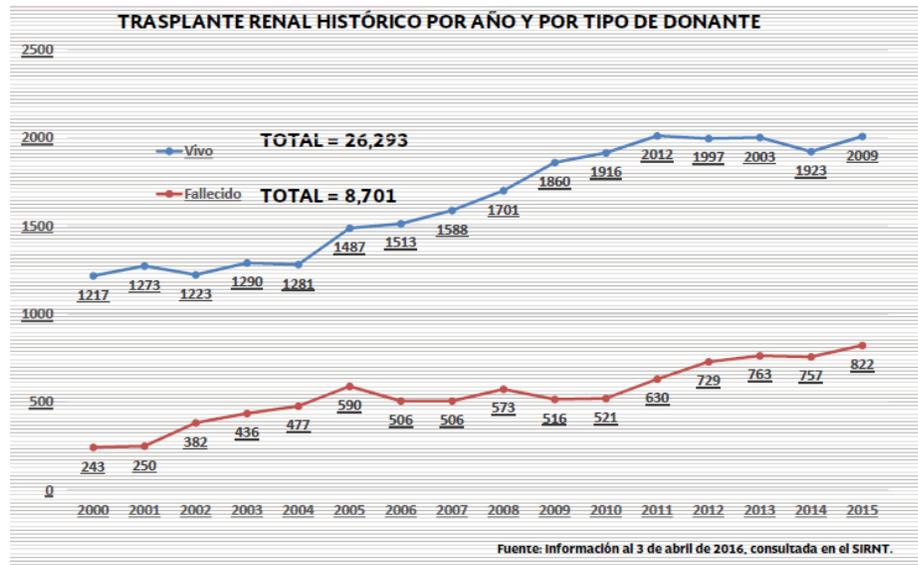


Figura 6. Fuente: CENATRA

Donador vivo para trasplante renal, riesgo cardiovascular y de ERC

La donación renal es un procedimiento electivo y sin beneficio físico directo al donante, es por ello esencial la evaluación cuidadosa del donador renal.¹⁰ Los donadores deben someterse a un escrutinio extenso con el objetivo establecer su estado de salud, el funcionamiento renal y descartar patologías que lo pudieran poner en riesgo que lo excluirían de la donación.¹¹

La nefrectomía del donador representa la pérdida repentina de aproximadamente 50% de la masa de nefronas con una inmediata y correspondiente disminución de la TFG; sin embargo el riñón sano contra lateral tiene la capacidad de recuperar una porcentaje significativo de la función perdida en un plazo relativamente corto período.¹⁰

Estudios previos han evaluado riesgo de mortalidad e incidencia de ERC en población donadora.^{8,12,13,29,31} Fherman y cols evaluó la mortalidad en un grupo 459 donadores renales en Estocolmo por un periodo de 20 años aproximadamente; al parrearlos con población general no donadora encontró que a 12.5 años de seguimiento la mortalidad fue similar entre el grupo de donadores y la población no donadora, pero a 20 años la mortalidad fue menor en el grupo de donadores renales (85% vs 66%)¹¹.

Ibrahim y cols en un estudio de más de 3,600 donadores renales evaluó el riesgo a enfermedad renal crónica avanzada a más de 10 años de seguimiento, encontrando una

incidencia de 180 casos por millón de personas por año en el grupo de donadores y 268 en la población general, y una prevalencia de ERC (TFG<60 ml/min/1.73 m²) del 14% en el grupo de donadores.¹²

Estos resultados similares en las tasas de mortalidad y enfermedad renal crónica entre el grupo de donadores renales y la población general son consistentes entre los estudios^{8,29,31}, y podrían deberse a que solo personas saludables son aceptadas como donadores y a un seguimiento médico más estrecho. A pesar de los resultados encontrados, aún existe controversias sobre los riesgos para los donadores, toda vez que el grupo control deriva de población general y no de individuos sanos altamente seleccionados como lo es el grupo de donadores renales. Tratando de superar el sesgo de selección, Muzaale y cols en 2014 evaluó el riesgo de ERC avanzada 15 años de seguimiento en un grupo de 96,217 donadores renales al parearlo con grupo control derivado de población general pero con un estado de salud general similar al de los donadores, concluyendo que los donadores renales tienen un riesgo absoluto de ERC avanzada 6.8 veces mayor que el grupo control sano, sin embargo la incidencia acumulada fue baja en ambos grupos (30.8 /10,000 en el donadores vs 3.9/10,000 en no donadores sanos).¹³

Obesidad y enfermedad renal crónica

La prevalencia de la obesidad está aumentando en todo el mundo, afectando a más del 20% de la población a nivel mundial y se estima afectará a más de mil millones de personas para el 2030.¹⁴

En México la encuesta nacional de salud y nutrición en su versión 2012 (ENSANUT) reveló una prevalencia combinada de sobrepeso u obesidad de 73% para las mujeres y 69.4% para los hombres.¹⁵

La obesidad se ha asociado a una mayor mortalidad probablemente como consecuencia de múltiples factores como el incremento en la incidencia de síndrome metabólico, diabetes tipo 2, hipertensión, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, neoplasias y la inflamación crónica de bajo grado entre otros.^{14,16}

Estudios previos han mencionado a la obesidad como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica, los mecanismos por los cuales pudiera ser plausible esta asociación derivan de alteraciones directas como el incremento en la proteinuria,

hipertensión intraglomerular, glomerulomegalia, aumento de la matriz mesangial, inflamación y liberación de radicales libres, así como indirectamente a través de la hipertensión, diabetes y aterosclerosis.¹⁶⁻¹⁸

Obeso metabólicamente sano y su impacto

Estudios recientes han dirigido la atención hacia un subgrupo de población con obesidad que tienen por características una menor carga de adiposidad, inflamación, alteraciones metabólicas como dislipidemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina, así como menor mortalidad cardiovascular^{6,7,19,20}, a este grupo se le ha acuñado el nombre de obeso metabólicamente sano, constituyendo aproximadamente del 10 al 30% de la población con obesidad.^{19,21,22}

En la actualidad no existe una definición universalmente aceptada para definir al obeso metabólicamente sano¹⁹, la mayoría de los autores utilizan un IMC > 30 y IMC >25 en población asiática, en ausencia de cualquier trastorno metabólico que incluye alteraciones de la glucosa en ayuno, dislipidemia e hipertensión^{20 5,8,2121} Tabla 2

Table 1. Current Criteria Used to Define Metabolic Health Status

	Aguilar-Salinas et al. [49]	Karelis et al. [50]	Meigs et al. [46] ^a	Meigs et al. [46] ^b	Wildman et al. [26]	NCEPATP III [51]
Blood pressure	SBP <140 and DBP <90 or no treatment	-	SBP ≥130 or DBP ≥85 or treatment	-	SBP ≥130 or DBP ≥85 or treatment	SBP >130 and/or DBP >85
TAG, mmol/L	-	≤1.70	≥1.70	-	≥1.70	≥1.70
HDL-C, mmol/L	≥1.04	≥1.30 and no treatment	<1.04 (M), <1.30 (F)	-	<1.04 (M), <1.30 (F) or treatment	<1.03 (M), <1.29 (F)
LDL-C, mmol/L	-	≤2.60 and no treatment	-	-	-	-
TC, mmol/L	-	≥5.20	-	-	-	-
FPG, mmol/L	<7.00 and no treatment	-	≥5.60 or treatment	-	≥5.55 or treatment	≥5.6
HOMA	-	≤1.95	-	<75th percentile ^c	>90th percentile	-
Other	-	-	WC >102 cm (M) WC >88 cm (F)	-	CRP >90th percentile	WC >102 cm (M) WC >88 cm (F)
MH criteria	All of the above	≥4 of the above	<3 of the above	All of the above	<2 of the above	<3 of the above

Adapted from Phillips, Rev Endocr Metab Disord 2013;14:219-27, with permission from Springer [14].
 NCEP ATP III, the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TAG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; M, male; F, female; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; FPG, fasting plasma glucose; HOMA, homeostasis model assessment; WC, waist circumference; CRP, C-reactive protein; MH, metabolic health.
^aUsing metabolic syndrome variables; ^bUsing homeostasis model only; ^cAmong nondiabetic subjects.

Tabla 2. Definiciones de obeso metabólicamente sano.²¹

Estudios observacionales han mostrado un riesgo cardiovascular diferente entre el grupo de obesos metabólicamente sanos y aquellos con alteraciones metabólicas, en un estudio reciente Morkedal y cols evaluaron a 61,299 pacientes encontrando que el perfil de obeso metabólicamente sano y la población no obesa tenían un riesgo similar de desarrollar cardiopatía isquémica (HR 1.1 [0.9-1.4]), sin embargo el grupo metabólicamente sano tenía un mayor riesgo de falla cardiaca (HR 1.7 [1.3-2.3]).²³

Van Der y cols en un estudio prospectivo en 22,654 individuos de 20 a 59 años con obesidad evaluaron el riesgo de mortalidad por cualquier causa a 13 años y encontraron que en comparación con el grupo de obesos metabólicamente sanos sin obesidad abdominal, los pacientes metabólicamente sanos con obesidad abdominal (HR 1.4[1.0-2.04]), los obesos no sanos sin obesidad abdominal (HR 1.31[1.08-1.59]) y los obesos no sanos y con obesidad abdominal (HR 1.99 [1.62-2.43]) tenían un mayor riesgo de muerte, lo que pareciera indicar que la presencia de obesidad abdominal y alteraciones metabólicas pudieran cambiar el perfil de riesgo del obeso metabólicamente sano.²⁴

La obesidad contribuye a la reducción en el funcionamiento renal, sin embargo si esto es debido a la obesidad por si misma o a las alteraciones metabólicas que la acompaña no es del todo clara.

Jung y cols en un seguimiento a 38 meses en población de Corea, exploró el papel del obeso metabólicamente sano definido de acuerdo a los criterios del ATP III (Adult Treatment Panel, Tabla 2)²¹ y su relación con el desarrollo de ERC (TFG < 60 ml/min/1.73 m²), y encontró que al comparar con población sana sin alteraciones metabólicas, tanto el grupo de pacientes obesos metabólicamente sanos (HR 1.38 [1.01-1.87]) como no obesos metabólicamente no sanos (HR1.37 [1.02-1.93]) tenían un mayor riesgo de ERC.²⁵ De manera consistente con los resultados previos, Chang y cols en una cohorte de 62,249 adultos metabólicamente sanos (modelo de evaluación de resistencia la insulina <2.5) exploró el riesgo de ERC incidente (TFG <60 ml/min/1.73 m²) entre diferentes categorías de acuerdo al índice masa corporal, mostrando en el análisis multivariado que comparados con pacientes con peso normal, el grupo de bajo peso tenía un menor riesgo (β -4.0 [-7.8 a -0.3]), mientras que los pacientes con sobrepeso (β 3.5 [0.9 a 6.1]) y obesidad (β 6.7 [3.0 a 10.4]) mostraron un mayor riesgo.²⁶

A diferencia de los estudios previos, Hashimoto y cols en una cohorte de 3,136 individuos japoneses mostró que al comparar población no obesa fenotípicamente sana, el

grupo obeso metabólicamente sano mostró un riesgo similar de ERC (OR 0.83 [0.36-1.72, p=0.64), mientras que el grupo obeso metabólicamente no sano pareciera tener un mayor riesgo (OR 2.8 [1.45-5.35], P=0.02). Más recientemente Yu y cols en una cohorte de 11,127 adultos chinos evaluaron si algún fenotipo obeso se asociaba con un mayor riesgo de tener un filtrado glomerular moderadamente reducido (TFG 60-90 ml/min/1.73 m²), este grupo encontró que al comparar con población no obesa y metabólicamente sana, el obeso metabólicamente sano (OR 1.107, p=0.662), el no obeso metabólicamente no sano (OR=0.80, p=0.127) y el obeso metabólicamente no sano (OR=1.119, p=0.525) no se asociaron a un mayor riesgo de un filtrado glomerular reducido, pero si una mayor edad (OR 1.283, p<0.001), dislipidemia (OR 1.544, p<0.001) e hiperglicemia (OR 1.247, p=0.005).²⁷

JUSTIFICACIÓN

El trasplante renal brinda la posibilidad a los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada de alcanzar una supervivencia similar al de la población general, por lo que en la actualidad se considera el tratamiento sustitutivo de la función renal de elección.

En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de manera similar otros centros hospitalarios en México, el trasplante renal de donador vivo constituye la principal fuente de órganos.

La donación renal es un procedimiento electivo y sin beneficio físico directo al donante, es por ello esencial la evaluación cuidadosa del donador renal. Los donadores deben someterse a un escrutinio extenso con el objetivo establecer su estado de salud, el grado de funcionamiento renal y descartar patologías que lo pudieran poner en riesgo.

La obesidad es un problema de salud en México y en el mundo, con un importante impacto en la calidad y expectativa de vida, así como en los gastos derivados en salud. El impacto de la obesidad en el riñón ha sido reconocido desde hace ya mucho tiempo, sin embargo no son completamente claros los mecanismos por los cuales pudiera llevar a desarrollar enfermedad renal crónica.

Estudios recientes han dirigido la atención hacia un subgrupo de población con obesidad que tienen por características una menor carga de adiposidad, inflamación, alteraciones metabólicas como dislipidemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina, que parecieran conferirles un perfil de riesgo cardiovascular diferente al grupo de obesos con alteraciones metabólicas, y a los cuales se les ha designado con el nombre de obesos metabólicamente sanos.

La evidencia del papel de la obesidad sin alteraciones metabólicas y el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica a mediano plazo es escasa y controversial.

A la fecha no existe algún estudio que haya evaluado el papel de la obesidad con alteraciones metabólicas en donadores renales.

El determinar el impacto de las alteraciones metabólicas y la obesidad en el grupo de donadores renal permitiría en lo subsecuente a establecer un perfil de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica y con ello ayudar en la práctica clínica en la selección de donadores con la finalidad de disminuir el riesgo en este grupo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el impacto de la obesidad metabólicamente sana previa a la nefrectomía en los desenlaces renales en donadores vivos?

OBJETIVOS

Primario:

Evaluar la asociación entre fenotipo obeso sano previo a la nefrectomía y el desarrollo de enfermedad renal crónica a mediano plazo

Secundarios:

1. Determinar la incidencia de obesidad con y sin alteraciones metabólicas antes del trasplante
2. Evaluar el cambio en la incidencia de obesidad y alteraciones metabólicas a través del tiempo posterior a la nefrectomía
3. Evaluar el impacto del fenotipo obeso metabólicamente sano en los desenlaces cardiovasculares

HIPOTESIS NULA

El fenotipo obeso metabólicamente sano previo a la nefrectomía no se asocia en el desarrollo de enfermedad renal crónica

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Cohorte retrospectiva

Población de estudio: Se incluyó a la población sometida a Nefrectomía por donación en el periodo comprendido entre 1992-2015

Donadores:

Se incluyó a la totalidad de adultos donadores vivos en el servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" el periodo comprendido de Enero 1992 a Enero de 2015

Criterios de selección

Criterios de exclusión

1. Nefrectomía fallida.
2. Nefrectomía fuera del INC

Criterios de eliminación

1. Muerte intraoperatoria
2. Seguimiento menor a 12 meses
3. Información incompleta
4. Filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD previo a la nefrectomía <60 ml/min/1.73 m²

Descripción general del estudio

En base al registro del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” se obtuvieron los registros de la totalidad de donadores renales vivos durante el periodo de estudio previamente especificado. A través de la revisión de los expedientes clínicos se registraron las variables clínicas relevantes previos a la nefrectomía, como edad al momento de la donación, género, lugar de origen, escolaridad, comorbilidades, parentesco, presión arterial sistémica, índice de masa corporal, presión arterial sistémica, glucosa, perfil de lípidos, ácido úrico, creatinina.

El seguimiento se dio hasta la muerte del paciente o la última visita hospitalaria, registrando las complicaciones trans y postoperatorias, días de estancia hospitalaria, índice de masa corporal, presión arterial, glucosa, ácido úrico, creatinina, perfil de lípidos, desarrollo de enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular y empleo de antihipertensivos o hipoglucemiantes, con una temporalidad al mes, 3 meses, 1 año y el último seguimiento posterior a la nefrectomía.

Aquellos pacientes en los cuales no fuera posible determinar el índice de masa corporal o no contaran con las variables requeridas para clasificar su fenotipo metabólico fueron excluidos del estudio.

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, todas los cuidados pre, trans y posteriores a la nefrectomía se llevaron de acuerdo a las prácticas habituales sin intervención de los investigadores.

Definición operacional de las variables

Variables dependientes

Complicaciones perioperatorias: lesión vascular o en la pleura, sangrados mayores que condicionen inestabilidad hemodinámica o transfusión, infección o dehiscencia de herida quirúrgica.

Enfermedad renal crónica: filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD para creatinina sérica no estandarizada $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en cualquier momento posterior a la nefrectomía.

Enfermedad renal crónica avanzada: de acuerdo a los criterios de las guías KDIGO como filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD para creatinina sérica no estandarizada $< 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ o el inicio de terapia de soporte renal en cualquier momento posterior a la nefrectomía.

Diabetes mellitus: glucosa en ayuno $\geq 126 \text{ mg/dl}$ en 2 o más ocasiones, el empleo de insulina u otro hipoglucemiante oral como tratamiento de diabetes.

Hipertensión arterial sistémica: De acuerdo a los criterios del JNC VIII como cifras de presión arterial $\geq 140/90 \text{ mm de Hg}$ o el empleo de antihipertensivos.

Enfermedad cardiovascular: infarto agudo de miocardio, evento vascular cerebral o enfermedad vascular periférica en cualquier momento posterior a la nefrectomía

Muerte por cualquier causa: consignada en los expedientes médicos.

Variables independientes:

Obesidad: índice de masa corporal $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ en base a la fórmula peso (kg)/talla² (m) previos a la nefrectomía

Alteraciones metabólicas previas a la nefrectomía: glucosa sérica $\geq 100 \text{ mg/dl}$ en ayuno, triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dl}$, colesterol total $\geq 200 \text{ mg/dl}$, ácido úrico $\geq 6.0 \text{ mg/dl}$ (ambos géneros), tensión arterial sistólica $\geq 130 \text{ mm deHg}$ ó diastólica $\geq 85 \text{ mm deHg}$.

No obeso: pacientes con un índice de masa corporal $< 25 \text{ kg/m}^2$

Obeso metabólicamente sano: pacientes con un índice de masa corporal $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ y ≤ 1 alteración metabólica

Obeso metabólicamente no sano: pacientes con un índice de masa corporal $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ y > 1 alteración metabólica

ANALISIS ESTADISTICO

Las variables cuantitativas son expresadas como media \pm desviación estándar o mediana con percentila 25-75%, según su distribución. Se emplea la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas son expresadas como proporciones. El comparativo de las variables cualitativas se lleva a cabo por prueba de Ji cuadrada o exacta de Fisher según el número esperado. El comparativo para las variables cuantitativas se hará por medio de t de Student o U de Mann-Whitney, para más de dos categorías se emplea ANOVA de una vía o prueba de Kruskal-Wallis de acuerdo a su distribución. Se realizará un análisis multivariado incluyendo variables estadísticamente significativas en el bivariado o aquellas clínicamente relevantes siguiendo los principios de parsimonia y temporalidad fisiopatológica. Para el análisis del desenlace primario se realizará un análisis de riesgos proporcionales de Cox, verificando el principio de riesgos proporcionales mediante un método gráfico y un estadístico. Se consideraran como significativa los valores de $p < 0.05$.

El análisis estadístico se realizó con el paquete Stata-SE V 12.1.

Tamaño de muestra:

Se incluyó a una población donadora renal comprendida entre 1992-2015 el total de pacientes donadores renales vivos evaluados.

RESULTADOS

Población

Se revisó la base de datos de las nefrectomías realizadas en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el periodo comprendido de 1992-2015. Durante este periodo se realizaron 521 nefrectomías, 1 paciente fue excluido ya que la nefrectomía se lleva a cabo en otro centro hospitalario, 139 pacientes fueron eliminados, 107 por información faltante, 15 por seguimiento menos a 1 año y 17 por tener un filtrado glomerular estimado previo a la donación $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, resultando en una cohorte total de 381 pacientes, con una mediana de seguimiento de 7 (3 a 11 años). **Figura 7**

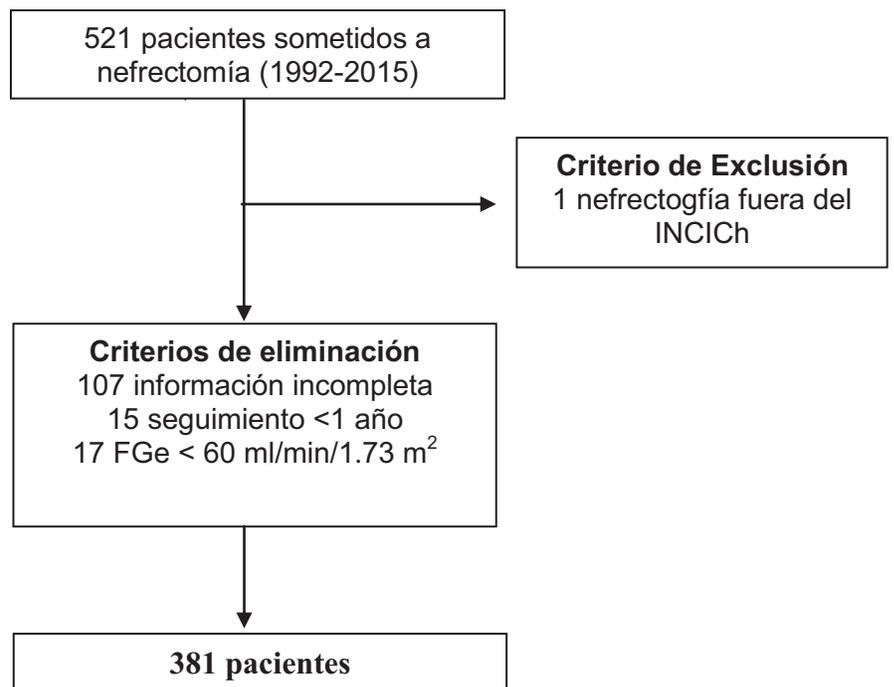


Figura 7 9. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

Características generales de la población

El género que predominó fue el femenino con un total de 209 pacientes (54.9%), la mediana de edad de los donadores fue de 34 años (27-43). El 81.1 % (309 pacientes) le donaron a un familiar relacionado, siendo el grupo con más prevalencia hermano- hermano 45 % (139 pacientes). La mediana de IMC fue de 26 kg/m² (23.7 a 28.7 kg/m²). La mediana de presión arterial sistólica previo a la donación fue de 112 mm de Hg (110-120 mm de Hg), y de 70 mm de Hg (70 a 80 mm de Hg) para la diastólica. La mediana de tasa de filtrado glomerular en lo donadores fue de 81.9 ml/min (76.8-101.3 ml/min). La mediana de estancia hospitalaria posterior a la nefrectomía fue de 5 días (4-5). **(Tabla 3).**

Un total de 41 (11.8%) complicaciones perioperatorias se registraron, siendo las más comunes la lesión pleural (n=31), lesión vascular (n=3) e hipotensión arterial (n=3).

Diez pacientes desarrollaron diabetes (2.6%), cuarenta y tres hipertensión arterial sistémica (11.3%), un evento vascular cerebral (0.3%), ningún paciente presentó cardiopatía isquémica y tampoco se registran muertes durante el seguimiento. **Tabla 4**

Sesenta y un pacientes (16%) de la población cumplieron el criterio de enfermedad renal crónica durante el seguimiento (5 años [3-7]), con una tasa de incidencia de 2 por cada 100 donadores por año, mientras que 2 pacientes (0.5%) desarrollaron enfermedad renal crónica avanzada con una tasa de incidencia de 7 por cada 10,000 donadores/año, uno de ellos a los 12.7 y otro a los 19.9 años posteriores a la nefrectomía, en ambos casos se trató de donadores vivos relacionados y la causas fueron nefropatía por Ig M e Ig A respectivamente, actualmente uno de ellos ha recibido un trasplante renal de donador fallecido y el otro se encuentra en hemodiafiltración y ha iniciado el protocolo de estudio para trasplante renal. **Tabla**

3

	n=381 pacientes
Edad	34 (27-43)
Mujeres	209 (54.9)
Relacionados	309 (81.1)
Hermanos	139(45)
Hijo-padre	112 (36.3)
Padre-hijo	20 (6.4)
Otros	38 (12.3)
IMC	26.0 (23.7-28.7)
Peso normal	152 (39.9)
Sobrepeso	170 (44.6)
Obesidad grado I	59 (15.5)
TAS pre-nefrectomía (mm de Hg)	112 (110-120)
TAD pre-nefrectomía (mm de Hg)	70 (70-80)
Glucosa pre (mg/dL)	89.1(±7.9)
Creatinina pre (mg/dL)	.9 (.8-1.0)
AU pre (mg/dL)	4.9 (4.1-5.8)
Colesterol pre (mg/dL)	173 (152-193)
Triglicéridos pre (mg/dL)	120.5 (93-144)
Filtrado glomerular estimado (ml/min/1.73 m2)	81.9 (76.8-101.3)
Volumen renal (cm3)	116.6 (95.5-143)

Tabla 3. Características generales de los donadores. La estimación del volumen renal se realizó mediante la fórmula del elipsoide; largo x ancho x espesor x $\pi/6$

Donadores agrupados por IMC kg/m² y criterios de síndrome metabólico

Del total de la población evaluada, se encontró que el 39.9% (n=152) tenían un IMC < 25 kg/m², el 44.62% (n=170) tenían un IMC entre 25-29.9 kg/m² y el 15.49% (n=59) con IMC ≥ 30 kg/m².

Se encontró que para el grupo **no obeso** con IMC < 25 kg/m² (**152 pacientes**), el 51.3% no cumplían ningún criterio de síndrome metabólico, el 32.2% tenían al menos un criterio de síndrome metabólico, el 12.5% con 2 criterios de síndrome metabólico y el 4% tenían 3 o más criterios de síndrome metabólico.

Para el grupo de obeso con un IMC ≥ 25 kg/m² (**229 pacientes**), el 69.8 % (160 pacientes) tenía 1 o ningún criterio de síndrome metabólico (**obeso metabólicamente sano**) y

el 30.2% (69 pacientes) tenía 2 o más criterios para síndrome metabólico según el ATP III (**obesos metabólicamente no sanos**), esto como se demuestra en la figura 9.

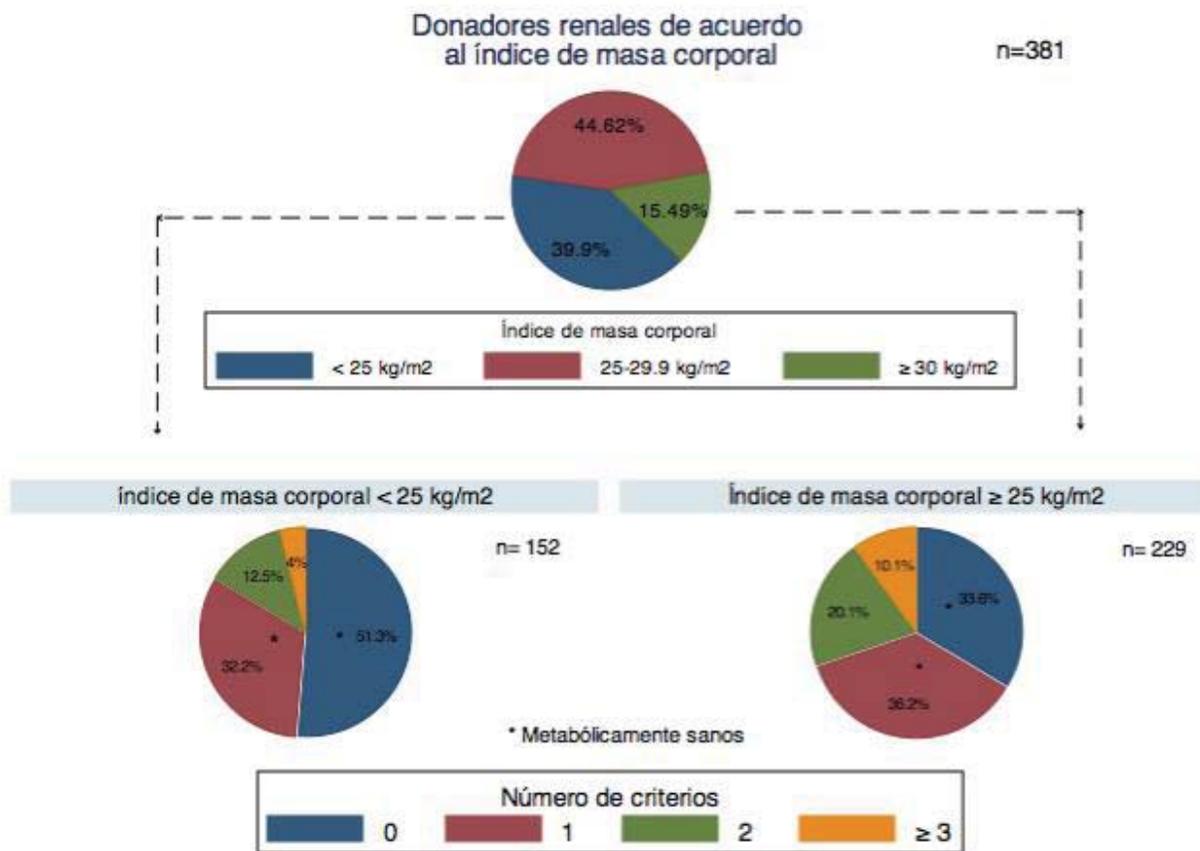


Figura 8. Distribución de donares renales de acuerdo al IMC
Impacto de la obesidad metabólicamente sana

Al evaluar los desenlaces finales encontramos que el grupo de pacientes obesos metabólicamente sanos tuvo tendencia a tener menor porcentaje de complicaciones quirúrgicas (7.5%) que el grupo de obeso metabólicamente no sano (14.5%) y pacientes no obesos (12.5%), sin embargo esta menor incidencia no tuvo significancia estadística (P=0.20).

El grupo obeso metabólicamente no sano (21.7%) y el metabólicamente sano (11.9%) presentaron una mayor incidencia de hipertensión que el grupo no obeso (5.9%) con una P=0.03 para la comparación entre los grupos

Ningún paciente con índice de masa corporal $<25 \text{ kg/m}^2$ desarrolló diabetes, mientras que el 2.6 % de los obesos metabólicamente sanos y el 5.26% de los obesos no sanos desarrollaron diabetes posterior a la nefrectomía ($P=0.08$).

En cuanto desenlaces cardiovasculares solamente un paciente se presentó un evento vascular cerebral en el grupo de obesos metabólicamente no sanos.

Un total de 61 pacientes cumplieron con el criterio de ERC (16.0%), se observó una tendencia ($P=0.06$) a que un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de obesos no sanos (23.2%) desarrollaran ERC durante el seguimiento en comparación el grupo no obeso (17.8%) y el obeso metabólicamente sano (11.3%). Solo 2 pacientes desarrollaron ERC avanzada, ambos en el grupo de no obesos.

La tasa de incidencia de ERC para aquellos con IMC $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ de 2 por cada 100 donadores por año, en el grupo de obesos metabólicamente sanos de 1.6 por cada 100 donadores por año, mientras que en los obesos con alteraciones metabólicas fue de 2.8 por cada 100 donadores por año. **Tabla 4**

	No Obeso (n=152)	Ob. Sano (n=160)	Ob. No Sano (n=69)	Valor p
Complicaciones quirúrgicas	19 (12.5)	12 (7.5)	10 (14.5)	0.20
Estancia (días)	5 (4-5)	5 (3-5)	4 (3-5)	0.20
Hipertensión arterial	9 (5.9)	19 (11.9)	15 (21.7)	0.03
Diabetes mellitus	0 (0)	2 (2.6)	8 (5.26)	0.08
Enfermedad Cardiovascular	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	NA
Enfermedad renal crónica	27 (17.8)	18 (11.3)	16 (23.2)	0.06
Enfermedad renal crónica avanzada	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)	NA

Tabla 4. Desenlaces por grupo de pacientes.

En el análisis univariado encontramos una mayor edad (HR 1.05 [1.03-1.08], $P<0.001$), con una $p < .001$ y niveles colesterol $\geq 200 \text{ mg/dl}$ (HR 1.01 [1.00-1.02] se asociaron a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica durante el seguimiento,.

Posterior al ajuste para confusores, a mayor edad al momento de la nefrectomía (HR 1.06 [1.03-1.09], $P<0.001$) y tener un colesterol $\geq 200 \text{ mg/dl}$ (HR 1.81 [1.03-3.20], $p=0.04$) se asociaron un un mayor riesgo de desarrollar ERC, mientras un mayor índice de masa corporal (HR 0.86 [0.78-0.93], $P<0.01$) disminuyó el riesgo de este desenlace, de manera interesante se encontró interacción (HR 1.01 [1.00-1.02], $P=0.05$).

En el modelo multivariado 2, posterior al ajuste de confusores se encontró que al comparar al obeso metabólicamente sano con la población no obesa, éste tenía la mitad del riesgo de desarrollar ERC (HR 0.54 [0.45-0.99], P=0.71), mientras que el obeso con alteraciones metabólicas (HR 0.88 [0.45-1.67], P=0.05) tuvo un riesgo similar al de la población no obesa. Encontramos en nuestro estudio que el tiempo medio al diagnóstico de enfermedad renal crónica (TFG <60 m/min) fue a los 5 años con percentiles 25-75 de (3-7 años). De las 2 pacientes que tienen ERC avanzada la media al diagnóstico de ERC avanzada fue de 16.3 años posterior a la donación, siendo en una paciente la causa Nefropatía por Ig A y en otra Nefropatía por IgM. **Tabla 5 y Figura 9**

	Univariado		Modelo 1		Modelo 2	
	HR (95%CI)	Valor p	HR (IC 95%)	Valor p	HR (IC 95%)	Valor p
Edad (años)	1.05 (1.03-1.08)	<0.001	1.06 (1.03-1.09)	< 0.001	1.05 (1.03-1.08)	< 0.001
Índice de masa corporal (kg/m ²)	.97 (0.90-1.03)	0.32	0.86 (0.78-0.93)	< 0.001	-	-
Colesterol ≥200 mg/dl	1.01 (1.00-1.02)	0.05	1.81(1.03-3.20)	0.04	-	-
Ác urico ≥6.0 mg/dl	1.62 (0.93-2.83)	0.9	0.83 (0.34-2.04)	0.69	-	-
Donador relacionado	0.78 (.42-1.42)	0.42	-	-	-	-
Interacción ¹			1.01 (1.00-1.02)	0.05	-	-
Obeso metabólicamente sano						
IMC <25					Referencia	
IMC ≥25 y <2 criterios ²					0.54(0.30-0.99)	0.05
IMC ≥25 y ≥2 criterios ²					0.88 (0.45-1.67)	0.71

¹ Ácido úrico ≥6.0 mg/dl * IMC (kg/m²)

² Ácido úrico ≥6.0 mg/dl, Colesterol ≥ 200 mg/dl, triglicéridos ≥150 mg/dl, glucosa en ayuno ≥100 mg/dl, presión arterial sistólica ≥130 ó TAD ≥85 mm deHg

Tabla 5. Análisis univariado y multivariado para desenlaces finales.

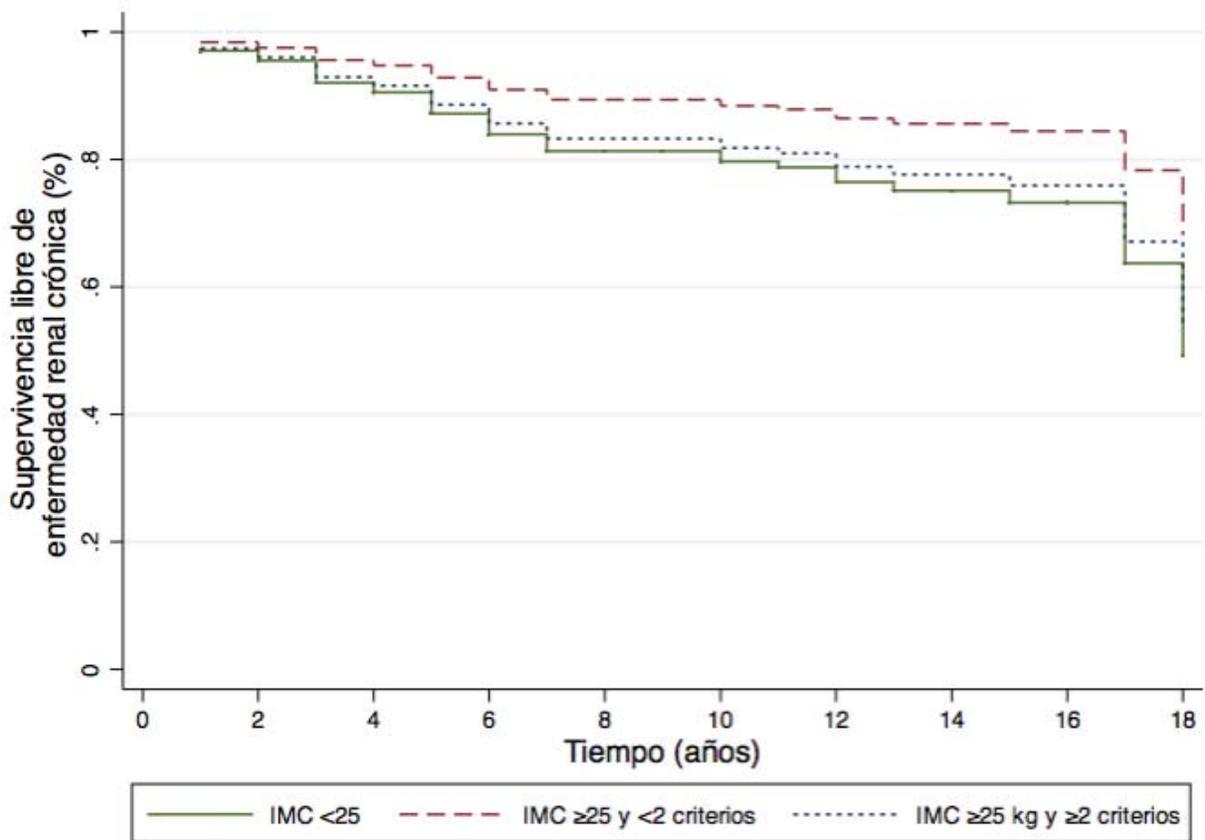


Figura 9. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad renal crónica (filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73 m²) de acuerdo al índice de masa corporal y criterios del síndrome metabólico. Ajustada para la edad.

Discusión

En nuestra cohorte de 381 donadores renales vivos encontramos una tasa de complicaciones perioperatorias bajas, ningún paciente falleció durante el seguimiento y solo se registró un evento cardiovascular, la tasa de incidencia de enfermedad renal crónica fue de 2 donadores por cada nefrectomías por año, mientras que la tasa de incidencia de enfermedad renal crónica avanzada fue 7 donadores por cada 10,000 nefrectomías por año. Aunque la prevalencia de enfermedad renal crónica en nuestra población (16%) es similar al reportado en otras poblaciones⁴¹, la tasa de incidencias pareciera ser mayor en nuestra cohorte, lo que pudiera derivar del número de pérdidas tempranas ocurridas posteriores al primer año de la nefrectomía.

Posterior al ajuste para confusores encontramos que una mayor edad al momento de la donación incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica, mientras que un mayor índice de masa corporal parece disminuir el riesgo de este desenlace, los pacientes con fenotipo metabólicamente sano definido por 1 o menos alteraciones metabólicas parecen tener menor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica en comparación con el grupo sin sobrepeso, sin embargo si los pacientes obesos presentar un mayor número de alteraciones metabólicas pareciera perder este efecto protector. Estudios previos^{24, 26,31} han mostrado que la obesidad definida de acuerdo al índice de masa corporal de manera aislada no se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica posterior a la nefrectomía, lo que pudiera ser resultado de la composición corporal, índices de masa corporal elevados pudieran no ser reflejo de la adiposidad sino de mayor masa muscular confiriendo un factor protector, en nuestro estudio no fue posible establecer la composición corporal. Hasta nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primero en explorar el papel que tiene el sobrepeso y obesidad ausencia de alteraciones metabólicas o cuando estas son mínimas, lo anterior pudiera reflejar no solo el peso de estas alteraciones metabólicas, sino como lo han mencionado otros autores^{28,29,30}, el fenotipo obeso metabólicamente sano pudiera tener una distribución de grasa visceral más favorable.

Reconocemos las limitantes de nuestro estudio, el tamaño de muestra es pequeño y el seguimiento es corto, sin embargo de acuerdo a los resultados encontrados es esperable que nuestros hallazgos permanezcan y solo se harán estimaciones más precisas. La naturaleza retrospectiva del estudio limita información obtenida, no fue posible analizar el papel de la obesidad metabólicamente sana en el desarrollo de enfermedad renal crónica avanzada ya que

solo 2 donadores desarrollaron esta complicación, se requiere un mayor tamaño de muestra y seguimiento.

Nuestros resultados sugieren que el IMC evaluado de manera aislada es un pobre predictor de riesgo a futuro de ERC y ERCA, como lo reportado por Panwar et al³⁰ en el 2014 al evaluar una población con obesidad y presencia o ausencia de síndrome metabólico encontrando que en modelo estratificados la presencia o ausencia de síndrome metabólico ajustado a características demográficas, estilo de vida y factores clínicos, un IMC mayor sin criterio de síndrome metabólico fue asociado con menor riesgo de ERC, con un HR de .47 (.23-.95) comparado con nuestro estudio al encontrar un HR de .86 (.78-.93). Este factor protector relacionado al IMC encontrado en nuestro estudio se pierde al interactuar con ácido úrico, esto no ha sido reportado en la literatura pero es posiblemente que sea secundario a la disfunción endotelial que ocasiona la hiperuricemia.

Nuestros resultados parecen indicar un efecto protector de la obesidad sin alteraciones metabólicas o cuando estas son mínimas, sin embargo es necesario motivar a los potenciales donadores en la promoción de estilos de vida saludables ya que como mostramos en nuestros resultados, este grupo no está exento de complicaciones serias, un mayor porcentaje de pacientes obesos metabólicamente sanos desarrollaron diabetes o hipertensión durante el seguimiento. Al igual que lo referido por otros autores^{20,30}, no es posible saber si la obesidad sin alteraciones metabólicas es un grupo de pacientes con un fenotipo de menor riesgo para enfermedad renal crónica y complicaciones cardiovasculares o si en realidad es un estadio intermedio hacia la obesidad con alteraciones metabólicas, ya que como se muestra en la figura 10, durante los primeros 3 meses posteriores a la nefrectomía los pacientes parecen mantenerse en su peso y con alteraciones metabólicas similares, sin embargo posterior al primer año es claro el incremento en peso y el número de complicaciones metabólicas que estos desarrollan, el impacto que esto tendrá en nuestra población de donadores jóvenes será necesario explorar, es recomendable que todos los donadores renales como ocurre en nuestro Instituto, tengan un seguimiento médico de por vida, se les motive sobre el control de peso, práctica de ejercicio y detección temprana de complicaciones metabólicas.

En la revisión y análisis de este estudio la mediana de edad encontrada al momento de la donación fue de 35 años de edad, así también en lo que respecta a variables antropométricas lo que coincide con reportes internacionales.^{13,31,32}

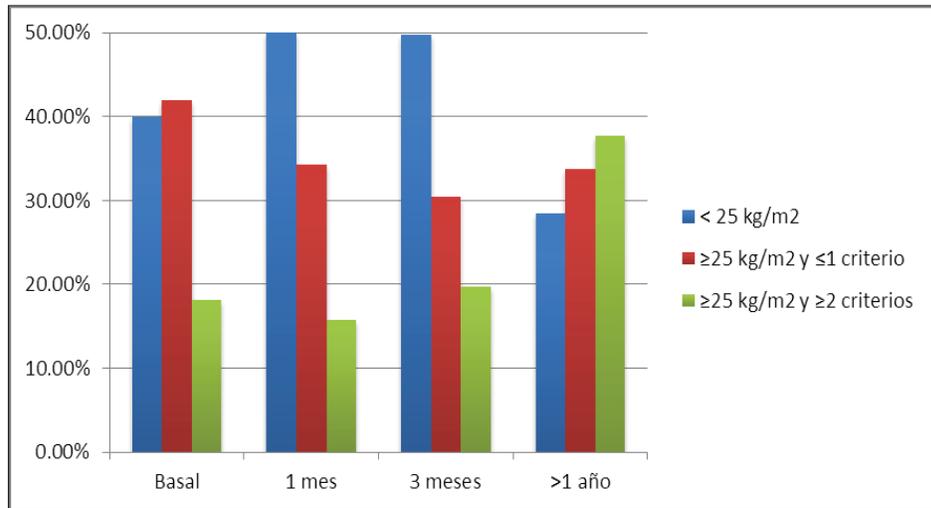


Figura 10-A) Índice de masa corporal de los donadores renales a través del tiempo

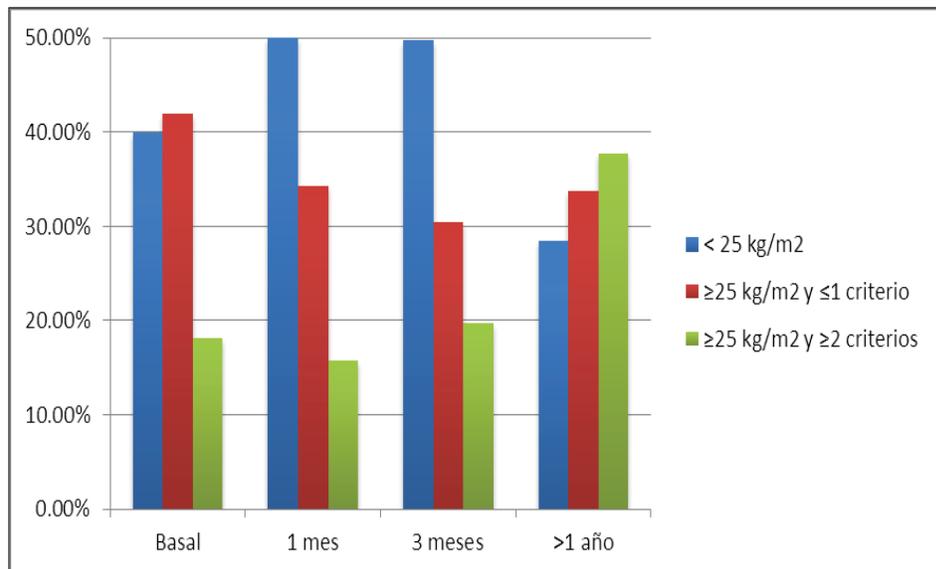


Figura 10-B) Distribución de los donadores de acuerdo al índice de masa corporal y criterios de síndrome metabólico

CONCLUSIONES

En nuestra cohorte de donadores renales vivos, un mayor índice de masa corporal se asoció con un menor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica al seguimiento, sin embargo si éste incremento se acompaña de alteraciones metabólicas como dislipidemia o hiperuricemia , el riesgo comienza a incrementarse. El fenotipo obeso metabólicamente sano se asoció con un menor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica en comparación con población no obesa. Se requieren estudios adicionales para corroborar nuestros hallazgos.

REFERENCIAS

1. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney international* 2014;85:49-61.
2. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *Jama* 2009;302:1782-9.
3. Mendez-Duran A, Ignorosa-Luna MH, Perez-Aguilar G, Rivera-Rodriguez FJ, Gonzalez-Izquierdo JJ, Davila-Torres J. [Current status of alternative therapies renal function at the Instituto Mexicano del Seguro Social]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2016;54:588-93.
4. de Boer IH, Kovesdy CP, Navaneethan SD, et al. Pragmatic Clinical Trials in CKD: Opportunities and Challenges. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2016.
5. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2002;13 Suppl 1:S37-40.
6. Hamer RA, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease. *Bmj* 2006;332:563-4.
7. Fan J, Salameh H. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Risk Modification. *Current vascular pharmacology* 2016.
8. Neovius M, Jacobson SH, Eriksson JK, Elinder CG, Hylander B. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. *BMJ open* 2014;4:e004251.
9. Horvat LD, Shariff SZ, Garg AX, Donor Nephrectomy Outcomes Research N. Global trends in the rates of living kidney donation. *Kidney international* 2009;75:1088-98.
10. Poggio ED, Braun WE, Davis C. The science of Stewardship: due diligence for kidney donors and kidney function in living kidney donation--evaluation, determinants, and implications for outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009;4:1677-84.
11. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tyden G, Groth CG. Kidney donors live longer. *Transplantation* 1997;64:976-8.
12. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *The New England journal of medicine* 2009;360:459-69.
13. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *Jama* 2014;311:579-86.
14. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 2013;14:219-27.
15. [ENSANUT 2012: Analysis of its main results]. *Salud publica de Mexico* 2013;55 Suppl 2:S81-2.
16. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nature reviews Nephrology* 2016;12:453-71.
17. Mount P, Davies M, Choy SW, Cook N, Power D. Obesity-Related Chronic Kidney Disease-The Role of Lipid Metabolism. *Metabolites* 2015;5:720-32.
18. Redon J, Lurbe E. The kidney in obesity. *Current hypertension reports* 2015;17:555.
19. Bluher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2014;171:R209-19.
20. Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, et al. Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2015;10:578-83.
21. Seo MH, Rhee EJ. Metabolic and cardiovascular implications of a metabolically healthy obesity phenotype. *Endocrinology and metabolism* 2014;29:427-34.
22. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *European journal of clinical nutrition* 2010;64:1043-51.
23. Morkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, Laugsand LE, Janszky I. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), Norway. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:1071-8.
24. van der AD, Nooyens AC, van Duijnhoven FJ, Verschuren MM, Boer JM. All-cause mortality risk of metabolically healthy abdominal obese individuals: the EPIC-MORGEN study. *Obesity* 2014;22:557-64.
25. Jung CH, Lee MJ, Kang YM, et al. The risk of chronic kidney disease in a metabolically healthy obese population. *Kidney international* 2015;88:843-50.
26. Chang Y, Ryu S, Choi Y, et al. Metabolically Healthy Obesity and Development of Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. *Annals of internal medicine* 2016;164:305-12.

27. Yu S, Yang H, Guo X, Zheng L, Sun Y. Association between Obese Phenotype and Mildly Reduced eGFR among the General Population from Rural Northeast China. *International journal of environmental research and public health* 2016;13.
28. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86:1020-5.
29. Koster A, Stenholm S, Alley DE, et al. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity* 2010;18:2354-61.
30. Panwar B, Hanks LJ, Tanner RM, et al. Obesity, metabolic health, and the risk of end-stage renal disease. *Kidney international* 2015;87:1216-22.
31. Boudville N, Garg AX. End-stage renal disease in living kidney donors. *Kidney international* 2014;86:20-2.
32. Ibrahim HN, Foley RN, Reule SA, et al. Renal Function Profile in White Kidney Donors: The First 4 Decades. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2016.