

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA**

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD Y LA DENSIDAD  
MINERAL ÓSEA TRAS EL TRASPLANTE RENAL**



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

**TESIS DOCTORAL**

**Antonio Liñán González**

Granada, 2023

Dirigida por : Rafael Fernández Castillo

Programa de Doctorado: Nutrición y Ciencias de los  
Alimentos.

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Antonio Liñán González  
ISBN: 978-84-1117-742-9  
URI: <https://hdl.handle.net/10481/80697>

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD Y LA DENSIDAD  
MINERAL ÓSEA TRAS EL TRASPLANTE RENAL.**



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

**Antonio Liñán González**

Granada, 2023

Dirigida por: Rafael Fernández Castillo

Programa de Doctorado: Nutrición y Ciencias de los  
Alimentos.

## ÍNDICE

|                                                                                         |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....</b>                                                    | <b>4</b>      |
| 1.1 Enfermedad Renal Crónica.....                                                       | 5             |
| 1.2 Trasplante renal.....                                                               | 7             |
| 1.3 Resultados y supervivencia del injerto tras el trasplante renal.....                | 8             |
| 1.4 Composición corporal en el paciente trasplantado renal.....                         | 9             |
| 1.5 Métodos para evaluar la composición corporal en pacientes con trasplante renal..... | 11            |
| <br><b>CAPITULO II: OBESIDAD.....</b>                                                   | <br><b>14</b> |
| 2.1 Obesidad.....                                                                       | 15            |
| 2.2 Resultados del aumento de peso en adultos sanos.....                                | 15            |
| 2.3 Aumento de peso en pacientes trasplantados renales.....                             | 16            |
| 2.4 Intervención dietética en el trasplante renal.....                                  | 18            |

|                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>CAPÍTULO III: METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO TRAS EL TRASPLANTE RENAL.....</b> | <b>20</b> |
| 3.1 Desorden mineral óseo en la ER.....                                       | 21        |
| 3.2 Causas del deterioro de la DMO en la ERC.....                             | 23        |
| 3.3 Consecuencias de la pérdida ósea en la ERC.....                           | 26        |
| <b>CAPÍTULO IV: JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>                            | <b>33</b> |
| 2.1. Justificación.....                                                       | 34        |
| 2.2. Objetivos.....                                                           | 39        |
| <b>CAPÍTULO VI: MATERIAL Y MÉTODO.....</b>                                    | <b>40</b> |
| <b>CAPÍTULO VII: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>                              | <b>46</b> |
| <b>CAPÍTULO VIII: CONCLUSIONES.....</b>                                       | <b>96</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>                                                      | <b>99</b> |



# **CAPÍTULO I**

## **INTRODUCCIÓN**

## CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

### 1.1 Enfermedad Renal Crónica.

La ERC (Enfermedad Renal Crónica) es un importante problema de salud mundial y en la actualidad es la 12<sup>a</sup> causa de muerte y la 17.<sup>a</sup> causa de discapacidad en todo el mundo<sup>1</sup>. La enfermedad renal crónica también es un problema de salud importante en España se estima que afecta a 1363 pmp (personas por millón) en 2021<sup>2</sup>.

La ERC es un deterioro progresivo de la función renal que normalmente es el resultado de una enfermedad o lesión de las estructuras glomerulares o tubulares dentro de la nefrona y avanza hasta que los riñones no pueden mantener la función homeostática<sup>3</sup>. La enfermedad renal en etapa terminal significa que el deterioro de la función renal ha alcanzado un nivel en el que se requiere por parte del paciente alguna forma de tratamiento renal<sup>4</sup>. Hace algún tiempo Levey et al.<sup>5</sup> clasificaron al ERC en 5 estadios, estos se basan en la tasa de filtración glomerular (TFG) medida o estimada (Tabla 1)

**Tabla 1: Clasificación de la ERC en estadios:**

| Estadio | Descripción FG                       | (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) |
|---------|--------------------------------------|------------------------------|
| 1       | Daño renal con FG normal o alto      | > 90                         |
| 2       | Daño renal con ligero descenso de FG | 89-60                        |
| 3       | Moderado descenso de FG              | 59-30                        |
| 4       | Severo descenso de FG                | 29-15                        |
| 5       | Fallo renal                          | < 15 Diálisis                |

Las causas mas frecuentes de ERC<sup>6-10</sup> pueden observarse en la Tabla 2:

**Tabla 2: Porcentaje de causas de ERC**

| <b>Causas</b>           | <b>%</b> |
|-------------------------|----------|
| Glomerular              | 20.5     |
| Diabetes                | 17.8     |
| Nefroesclerosis         | 2.7      |
| Enfermedad poliquística | 9.6      |
| Hipertensión            | 5.7      |
| Vascular                | 15.1     |
| Intersticial            | 15.1     |
| Desconocida             | 17.8     |

El tratamiento renal sustitutivo o hemodiálisis es el método más común utilizado para tratar la insuficiencia renal crónica<sup>11-15</sup>. Desde la década de 1960, las máquinas han evolucionado cada vez mas y han hecho incluso que la modalidad de diálisis domiciliar sea más atractiva al usuario<sup>16,17</sup>. Pero incluso con mejores procedimientos y equipos, la hemodiálisis es todavía una terapia compleja que requiere una gran coordinación por parte del equipo de nefrólogos, enfermeras especialistas en diálisis, auxiliar, nutricionistas y trabajador social. Es decir, requiere de un equipo multidisciplinar para obtener los mejores resultados posibles, y el paciente pueda llevar una vida plena, normal y activa<sup>18</sup>.

## **1.2 Trasplante renal.**

Es el tratamiento de elección para quienes padecen enfermedad renal en etapa terminal. El trasplante proporciona un beneficio de supervivencia significativo, restaurando la filtración glomerular renal y las funciones homeostáticas, incluido el equilibrio de líquidos y electrolitos. El éxito del trasplante aumenta la calidad de vida del paciente, disminuye el riesgo de mortalidad y retira al paciente del tratamiento dialítico<sup>19</sup>. Las principales razones para no optar a un riñón por parte de un paciente incluyen infección en el momento del trasplante, padecer o haber padecido cáncer, enfermedad cardiovascular severa y trastornos psicológicos que inhiben la capacidad del paciente para cuidar el órgano trasplantado<sup>20,21</sup>, por lo tanto es responsabilidad del centro sanitario evaluar al paciente como potencial receptor de trasplante<sup>22,23</sup>.

Habitualmente los riñones para trasplantes provienen de dos fuentes: de donante vivo y donantes fallecidos. Los donantes vivos pueden incluir familiares, amigos y familia política debiendo ser evaluados para garantizar que tengan un verdadero deseo de donación así como observar y excluir condiciones psicológicas subyacentes que puedan afectar a largo plazo<sup>24</sup>.

### ***1.3 Resultados y supervivencia del injerto tras el trasplante renal.***

El trasplante renal ha avanzado notablemente en los últimos 50 años debido a una mejor comprensión de los mecanismos neurobiológicos responsables del rechazo de aloinjertos, al desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores, y a las mejoras en las técnicas quirúrgicas<sup>25,26</sup>. La introducción de la ciclosporina A (CsA) en la década de 1980 fue responsable de una notable mejora en los resultados a corto plazo de los receptores de trasplante renal, la mejora de la supervivencia del injerto y una reducción en las tasas de rechazo agudo durante el primer año postrasplante<sup>27</sup>.

Aunque el trasplante mejora la supervivencia y calidad de vida para la mayoría de los pacientes con ERC estadio 5, como ya hemos visto hay una escasez de aloinjertos de órganos. La brecha entre la oferta y la demanda de los aloinjertos fallecidos ha llevado a crecientes tiempos y listas de espera. En general, las tasas de supervivencia del injerto y del paciente son mayores cuando se utilizan injertos renales de donantes vivos, periodos de diálisis cortos, o incluso cuando el paciente nunca ha necesitado tratamiento renal sustitutivo<sup>28,29</sup>.

Por lo tanto, los principales objetivos del trasplante renal son superar el rechazo y prolongar la vida del receptor el mayor tiempo posible<sup>30</sup>. Actualmente y con la biodisponibilidad de nuevos agentes

inmunosupresores (inhibidores de la calcineurina, fármacos antiproliferativos más mono- y policlonales) y otros fármacos, el rechazo es mas fácil de prevenir y ya no es tan común, aunque la evidencia sugiere que un solo episodio de rechazo agudo puede tener un gran impacto negativo sobre la supervivencia del injerto a largo plazo<sup>31,32,33</sup>.

La mayor mortalidad postrasplante se produce en el período postoperatorio inmediato, y afecta principalmente a los candidatos a trasplante de mayor edad (> 65 años) con factores de comorbilidad como diabetes y las enfermedades coronarias<sup>34</sup>. Las complicaciones de especial interés en la afectación del injerto son: neoplasias (enfermedad linfoproliferativa, cáncer de piel, cáncer de células renales derivadas de riñón nativo), infecciones (poliomavirus, citomegalovirus, hepatitis B y el virus C, virus de inmunodeficiencia humana), complicaciones cardiovasculares (hipertensión, calcificaciones vasculares, hipertrofia ventricular izquierda), obesidad y anormalidades óseas<sup>34,35</sup>.

#### ***1.4 Composición corporal en el paciente trasplantado renal.***

La obesidad es un grave factor de riesgo para el deterioro de la función renal tanto en personas sanas como en personas con enfermedad renal crónica (ERC)<sup>(36)</sup>. Los mecanismos por los cuales la obesidad esta de una forma muy directa relacionada con la enfermedad renal es incierto,

pero se cree que promovería el daño renal a través de efectos tanto hemodinámicos como hormonales<sup>(37)</sup> .

El aumento de peso es muy común tras el trasplante renal<sup>(38)</sup>. La mejora del apetito, las disminuciones de las restricciones en la dieta debido al tratamiento en hemodiálisis y la ERC, combinada con el tratamiento inmunosupresor y los esteroideos, probablemente juegan un papel en el aumento de peso después del trasplante<sup>(39)</sup> . Son varias la investigaciones que apuntan a que los receptores de trasplante renal experimentan un aumento de peso promedio de 5 a 10 kg, que está vinculada a la disminución de supervivencia del paciente y del injerto <sup>(40-42)</sup>. El aumento de peso después del trasplante contribuye a un perfil de riesgo cardiovascular adverso y puede estar implicado en la patogénesis de la disfunción del injerto. En concreto, el aumento de peso después del trasplante se ha asociado con hipertensión, diabetes, dislipemia y enfermedad cardíaca isquémica después del trasplante<sup>(8)</sup>. Muchas investigaciones se han centrado en los efectos a corto plazo del deterioro de la función renal debido a la obesidad y a los factores de la ganancia de peso tras el trasplante renal, sin embargo, no hay datos a largo plazo acerca de los efectos que el aumento de peso provoca sobre la función del injerto tras el trasplante <sup>(43-46)</sup>.

### ***1.5 Métodos para evaluar la composición corporal en pacientes con trasplante renal.***

Existen diversas técnicas para medir la composición corporal, entre ellos la dilución isotópica, el análisis de múltiples frecuencias bioeléctricas de impedancia (MF-BIA), la absorciometría dual de rayos X (DEXA), y la antropometría<sup>47</sup>. La Bioimpedancia se basa en las diferentes propiedades conductoras y dieléctricas de diversos tejidos biológicos durante varias frecuencias de la corriente<sup>48</sup>. La sangre, los músculos y otros tejidos que contienen una gran cantidad de agua y electrolitos son altamente conductivos. En contraste, hueso, tejido graso, y espacios llenos de aire son altamente resistivos. Las corrientes fluirán predominantemente a través de materiales con conductividades más altas. Por lo tanto esta técnica mide la impedancia del cuerpo en una amplia gama de frecuencias<sup>49</sup>. La principal ventaja es que llega a discriminar entre el compartimento de agua extracelular e intracelular. A bajas frecuencias, las membranas celulares actúan como un condensador bloqueando completamente el flujo de la corriente a través de la vía intracelular<sup>50</sup>.

La evaluación de la composición corporal en pacientes en los que hay alteración del estado de hidratación, es difícil. Ninguna de las técnicas disponibles para medir la composición corporal para el uso clínico de rutina puede ser visto como estándar de oro<sup>51</sup>. La absorciometría dual de

rayos-x (DEXA) emite haces de rayos X de los diferentes niveles de energía, que son atenuadas de forma diferente por los diversos tejidos del cuerpo. La grasa, tejido magro muscular, y el contenido mineral de los huesos se pueden estimar directamente de los coeficientes de atenuación<sup>52</sup>. La DEXA se considera superior a otras técnicas no invasivas para la determinación de la composición corporal en la insuficiencia renal<sup>53</sup>. Se ha aplicado ampliamente para el estudio de la composición corporal en diálisis y pacientes trasplantados. Un inconveniente del método DEXA es que los pacientes están expuestos a dosis bajas de radiación. Por otra parte, es más caro y más complicado de realizar que la bioimpedancia y antropometría. Por lo tanto, desde un punto de vista práctico, el método DEXA puede ser eficaz para evaluar la composición corporal, aunque podría ser sustituido por MF-BIA o la antropometría<sup>54</sup>.

La antropometría mediante el uso de un calibrador de pliegues cutáneos es la mas adecuada y mas asequible, se realizan medidas de pliegues en el bíceps, tríceps, subescapular, y cresta ilíaca. La suma de los pliegues cutáneos se puede utilizar en las ecuaciones de regresión para calcular la densidad del cuerpo<sup>55</sup>. Las mediciones de pliegues cutáneos son rápidas, fáciles, no invasivo y de bajo costo, pero está muy ligado a la persona que lo realice y a la interpretación de supuestos, ya

que se supone que la mayoría de la grasa corporal reside en las regiones subcutáneas, que hay una relación consistente entre subcutánea y la grasa visceral, y que la distribución de grasa corporal es estable. Por otra parte, se necesita un estado de constante hidratación<sup>56</sup>. Además, esta técnica ofrece porcentajes mas bajos de grasa corporal en comparación con DEXA<sup>57</sup>.

## **CAPÍTULO II**

### **OBESIDAD**

## **CAPITULO 2: OBESIDAD.**

### ***2.1 Obesidad.***

La obesidad ha sido clasificada por la OMS en base al IMC. Un IMC inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup> se clasifica como bajo peso, 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> se considera como peso normal, 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> es sobrepeso, 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> es obesidad tipo 1, 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> es obesidad tipo 2 y mayor de 40 kg/m<sup>2</sup> es obesidad tipo 3. Hay muchas causas para la obesidad, pero la principal causa es el exceso de ingesta de calorías en los alimentos más que el gasto de energía<sup>58</sup>. La obesidad es el resultado de la interacción de factores ambientales y genéticos. La disminución de la actividad física y la reducción de la sensibilidad del receptor de leptina también juegan un papel importante<sup>59</sup>.

### ***2.2 Resultados del aumento de peso en adultos sanos.***

El impacto del aumento de peso en adultos sanos tiene consecuencias graves para la salud provocando un aumento de la morbilidad y la mortalidad<sup>60</sup>. El aumento de peso es el principal factor de riesgo principal para los trastornos como enfermedades cardiovasculares, hipertensión e hiperlipidemia, diabetes tipo 2, algunos tipos de cáncer y enfermedades del sistema músculo esquelético. No sólo el aumento de peso aumenta la prevalencia de estas enfermedades además puede causar

exacerbaciones o empeoramiento de enfermedades crónicas en estos individuos<sup>61</sup>.

### **2.3 Aumento de peso en pacientes trasplantados renales.**

La obesidad es un problema común en la población después de un trasplante de riñón. Sin embargo, más crítica es la acumulación de exceso de peso en áreas que contribuyen específicamente a la prevalencia de enfermedades clínicas y subclínicas potencialmente mortales. La gravedad y complicaciones de estas enfermedades están asociadas a la cantidad y distribución de la grasa corporal en los receptores renales. Además, el aumento de la grasa corporal puede influir en la alteración de los líquidos y aumentar la distribución del tejido adiposo visceral en el cuerpo. Como resultado, los receptores de riñón pueden desarrollar diabetes (DM) y enfermedades cardiovasculares (ECV)<sup>62</sup>. La DM y las ECV, ya sean preexistentes o de nueva aparición después del trasplante, son enfermedades comunes diagnosticadas en los receptores de trasplantes y causan complicaciones de salud potencialmente mortales<sup>63</sup>. La medida precisa en que la obesidad afecta la salud de la población general es incierta; sin embargo, se sabe que el aumento de peso influye en los cambios en la composición corporal que se magnifican en los receptores de trasplante renal. Si bien el aumento de peso y la obesidad son factores de riesgo de hiperlipidemia, hipertensión, aterosclerosis y

disminución de la esperanza de vida en la población general, estas amenazas se exacerban para los receptores de trasplante renal y se acompañan de riesgos adicionales de nefropatía por aloinjerto y pérdida del injerto. También es digno de mención que el mayor riesgo de ECV después del trasplante se manifiesta en casi todos los receptores con cuadros de presión arterial elevada, niveles altos de lipoproteínas de baja densidad y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (colesterol total elevado), niveles elevados de insulina y glucosa en sangre y lípidos sanguíneos anormales<sup>64,65</sup>. Dada la prevalencia de condiciones de salud crónicas que típicamente se asocian con la obesidad, la adiposidad abdominal (visceral) es sin duda responsable de los eventos cardiovasculares y es la principal causa de pérdida del injerto. Además de aumentar el riesgo de ECV, la adiposidad visceral también se ha identificado como un factor de riesgo de DM y se ha asociado específicamente con la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la hiperinsulinemia <sup>66</sup>. El peso corporal excesivo y la obesidad plantean amenazas graves y significativas para los resultados de salud de los receptores de trasplantes en comparación con los individuos de la población general<sup>67</sup>. Por lo general, se produce un aumento de peso de 10 kg durante el primer año después de la cirugía de trasplante y puede duplicarse a 32 kg después del primer año<sup>68</sup>. En consecuencia, la incidencia de complicaciones de salud a corto y largo plazo asociadas con

el aumento de peso es mayor en la población trasplantada en comparación con la población general<sup>69</sup>. Además, varios estudios han informado que el aumento de peso promedio que se produce después de la cirugía de trasplante es un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto<sup>70,71</sup>, y sirve como predictor negativo de la supervivencia del paciente<sup>72</sup>.

#### ***2.4 Intervención dietética en el trasplante renal.***

Después del trasplante de riñón, los receptores a menudo experimentan un aumento de peso que se atribuye al aumento del apetito y al aumento del consumo de alimentos. Algunos estudios han demostrado que los medicamentos inmunosupresores y la terapia con esteroides aumentaron el apetito de los receptores, lo que aumentó el peso corporal y el IMC<sup>73</sup>. Otros autores encontraron un aumento de peso significativo después del trasplante renal, con un aumento de peso promedio de 4,2 kg en un año<sup>74</sup>. Este estudio concluyó que un aumento en el IMC ( $p < 0,05$ ) para los participantes ( $n = 229$ ) que vivían a menos de 1 Km de una tienda de comestibles cerca de los receptores de riñón se asoció a un aumento en el IMC ( $p < 0,05$ ); sin embargo, los restaurantes de comida rápida y los supermercados no generaron cambios significativos en el IMC. En cuanto a la actividad física, desempeña un papel en la reducción del aumento de peso y la obesidad, y en la mejora

de la salud general después del trasplante, aunque pocos receptores de trasplante realizan actividad física<sup>76</sup>. Muchos estudios han señalado que la actividad física es esencial después del trasplante; sin embargo, no encontraron en la literatura estándares o recomendaciones específicas para aumentar la actividad física postrasplante<sup>77-79</sup>. No obstante, las pautas en la realización de actividad física deben ser compatibles con la tolerancia cardíaca y la capacidad física del receptor renal<sup>80</sup>. A medida que los proveedores de atención médica comiencen a alentar y prescribir regímenes de actividad para los receptores de trasplantes, será fundamental seleccionar métodos, como las exploraciones DXA, que tienen la capacidad de evaluar componentes corporales como el tejido adiposo visceral.

## **CAPÍTULO III**

# **METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO TRAS EL TRASPLANTE RENAL**

## **CAPITULO 3: METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO TRAS EL TRASPLANTE RENAL.**

### ***3.1 Desorden mineral óseo en la ERC***

La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia con numerosas alteraciones metabólicas y nutricionales alteraciones que afectan, entre otros, el metabolismo mineral y a la salud ósea, que están interrelacionadas y juntos forman una entidad llamada trastornos minerales y óseos de la ERC. Estos trastornos se asocian con alteraciones de la homeostasis del fosfato y el calcio, así como con cambios en reguladores clave del estado óseo como la paratiroides (PTH) y factor de crecimiento de broblastos 23 (FGF23). Estas alteraciones pueden conducir a la osteodistrofia renal con pérdida ósea, osteoporosis y fracturas, aumento riesgo de calcificación vascular prematura, lo que se suma significativamente a otras causas de enfermedad cardiovascular (ECV), la principal causa de muerte en pacientes con ERC. Por lo tanto, se cree que enfermedad mineral ósea es un importante contribuyente a la alta mortalidad entre pacientes con ERC<sup>81</sup>. Si bien muchos de los mediadores circulantes de la enfermedad ósea pueden eliminarse con relativa facilidad medida, una evaluación detallada del estado óseo requiere métodos más complejos algunos de los cuales, como la biopsia ósea, no están fácilmente disponibles. Sin embargo, la medida de la

densidad mineral ósea (DMO) generalmente realizada por absorciometría de dual de rayos X (DEXA) es un método más usado en el ámbito clínico y cada vez más considerado como un componente integral de la evaluación de la masa ósea, osteoporosis y riesgo de fracturas. La DMO es un parámetro clave bien establecido para seguimiento de la enfermedad ósea en pacientes con ERC, aunque cabe señalar que existen muchos factores comunes que afectan la BMD no relacionados específicamente con la CKD-MBD, como edad, sexo, menopausia, consumo de estrógenos, masa corporal, tabaquismo, abuso de alcohol, exposición excesiva a glucocorticoides, actividad física y factores genéticos<sup>82</sup>. Esto debe ser tenido en cuenta ya que la DMO no puede describir completamente el estado de fragilidad ósea, sino que el estado óseo se debe a muchos factores dinámicos, como el recambio y remodelado óseo anormal, lo que conduce al final a un deterioro de la microarquitectura ósea. La interrupción en el metabolismo mineral ocurre en las primeras etapas de la ERC, ocasionando alteraciones en la masa ósea, recambio óseo, mineralización y salud ósea<sup>83</sup>. Los trastornos de la estructura ósea y la masa ósea pueden provocar osteoporosis grave y marcado riesgo de fracturas. Además, y más importante aún, debido a los estrechos vínculos entre el estado óseo y la calcificación de los tejidos blandos, estas alteraciones se asocian con calcificación vascular, a veces

descrita como osificación vascular, lo que lleva manifestar clínicamente ECV y aumento de la mortalidad.

### **3.2 Causas del deterioro de la DMO en la ERC.**

La DMO disminuye progresivamente en pacientes durante el curso de la progresión de leve a grados severos de insuficiencia renal y la disminución de la DMO es más pronunciada en pacientes con la tasa de filtrado glomerular (TFG) más baja<sup>84</sup>. Bianchi et al. reportó que los pacientes con insuficiencia renal previa a la diálisis tienen una DMO reducida que se correlacionó con la reducción de la función renal<sup>85</sup>. En la enfermedad renal en etapa terminal, la prevalencia de la deficiencia de minerales óseos es más alta, pero variable dependiendo tanto de la población y sus características específicas, así como las técnicas y los espacios anatómicos utilizados para las mediciones. Los efectos de la terapia de reemplazo renal sobre la masa ósea varían entre las diferentes terapias. Aunque el trasplante renal mejora muchos aspectos de la enfermedad mineral ósea, puede empeorar aún más la deficiencia de minerales óseos. La medida de DMO en el hueso lumbar disminuyó significativamente después de seis meses del trasplante<sup>86</sup>, que parecía estar mediado principalmente por el uso de glucocorticoides después del trasplante<sup>87</sup>. Por otra parte, se ha encontrado que en pacientes en tratamiento de diálisis, su DMO no cambió durante el primer año de

tratamiento de diálisis, ni en pacientes en hemodiálisis (HD) ni en pacientes tratados mediante diálisis peritoneal (DP)<sup>88</sup>. Mientras que se encontró que un mayor riesgo de fractura de cadera estaba relacionado con la duración de la diálisis<sup>89</sup>.

Por otro lado, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) es una hormona fosfatúrica que inhibe la síntesis de calcitriol y afecta la tasa de recambio óseo<sup>90</sup>. Además, es un importante inhibidor de la secreción de PTH<sup>91</sup>. En un estudio de cohorte basado en la comunidad, las mayores concentraciones de FGF23 se asociaron débilmente con una mayor DMO de la columna lumbar y total DMO de cadera<sup>92</sup>. La concentración de FGF23 se eleva paralelamente con la disminución de la función renal y se produce antes que la observada para el fosfato. Existen discrepancias y limitaciones sobre la relación entre FGF23 y DMO en pacientes con ERC en diálisis, algunos estudios han documentado tal relación<sup>93,94</sup> mientras que en otros estudios no se encontró tal asociación<sup>95</sup>. Estas discrepancias, al menos en parte, podrían estar relacionadas con diferencias en las zonas anatómicas donde se midió la DMO, y al tipo de instrumento (DEXA o tomografía computarizada) que se estaba utilizando.

Cabe señalar el posible efecto indirecto de FGF23 sobre la mineralización ósea, causando por la hipofosfatemia, en lugar de un efecto directo de FGF23 en hueso<sup>96</sup>. La relación entre FGF23 y la DMO

podría ser confundida por numerosos factores como la TFG, la ingesta nutricional y el tratamiento concomitante con quelantes de fósforo.

Para el diagnóstico de la enfermedad metabólica ósea se pueden considerar otros marcadores bioquímicos del recambio óseo. Estudios recientes han implicado el esqueleto en el metabolismo energético, así como sugirió que el tejido adiposo derivado los péptidos, es decir, las adipoquinas, pueden afectar la función de los osteoclastos. La adiponectina, una adipocina con efectos antiinflamatorios y antiaterogénico, podría afectar negativamente, a la formación ósea, al estimular el activador del receptor del ligando NF-B para la osteoclastogénesis, induciendo así la reabsorción ósea. Se ha observado una alta concentración de adiponectina en pacientes con ERC<sup>97</sup>, y se ha encontrado que está inversamente relacionado con la DMO en pacientes en HD<sup>98,99</sup>. Dado que la adiponectina se asocia negativamente con la DMO en la población general, esto podría estar relacionado con un vínculo entre la hiperadiponectinemia y malos resultados. Así mismo, la leptina ha sido relacionada con la DMO, aunque se debe seguir avanzando con mas investigación para dar firmeza a esta hipótesis.

Además de estos marcadores mencionados anteriormente, la osteocalcina, propéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I (PICP) y B-ALP pueden estar relacionados con la formación de hueso, mientras que

el telopéptido carboxi-terminal de colágeno tipo I (ICTP) con la reabsorción ósea. Algunos estudios han demostrado correlaciones entre algunos de estos marcadores óseos y parámetros histomorfométricos, reflejando el estado óseo en pacientes con ERC<sup>100-102</sup>.

### ***3.3 Consecuencias de la pérdida ósea en la ERC***

Se pueden producir diferentes consecuencias de la pérdida ósea en el paciente con ERC:

1º La osteoporosis es una enfermedad progresiva caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que resulta en aumento de la fragilidad ósea y susceptibilidad a fracturas<sup>103</sup>. El aumento de la fragilidad ósea es causado por una disminución de la cantidad de hueso, aunque la calidad no se vea afectada. Uno de los problemas que deben ser abordados en los pacientes renales es la osteodistrofia renal, que describe los cuatro tipos de enfermedad ósea asociada: hiperparatiroidismo secundario, osteomalacia, osteodistrofia urémica mixta (enfermedad ósea paratiroidea con defecto de la mineralización asociado), y enfermedad ósea adinámica (reducción de la formación y resorción ósea)<sup>104</sup>.

Un aumento en la secreción de PTH circunstancial y sin relación a la enfermedad intrínseca de las glándulas paratiroides se llama

hiperparatiroidismo secundario. El trastorno está asociado con la estimulación prolongada de las glándulas paratiroides por disminuciones crónicas en concentración de calcio iónico en la sangre<sup>105</sup>. Los niveles séricos de PTH aumentan progresivamente en pacientes con IRC como la tasa de filtración glomerular (TFG) disminuye por debajo de 40 ml/min. La disminución de la filtración renal afecta a la filtración de fosfato y posteriormente, conduce a una hiperfosfatemia en la génesis de hiperparatiroidismo renal<sup>106</sup>.

Cada disminución de la TFG se acompaña de un aumento transitorio en fósforo sérico, que a su vez conduce a una disminución transitoria en el calcio sérico y un aumento compensatorio en la secreción de PTH. La restauración de calcio sérico y el fósforo en suero normalmente se produce como resultado de los efectos del aumento de PTH en suero en la movilización de mineral óseo y la reabsorción tubular renal de fosfato, respectivamente<sup>107</sup>. Como se repite el ciclo, el hiperparatiroidismo secundario empeora progresivamente y el riñón no es incapaz de responder a la PTH mediante el aumento de la reabsorción de calcio renal. Esto lleva a un nivel de PTH persistentemente elevado, fomentando el desarrollo de la hiperplasia de la glándula tiroides<sup>108</sup>.

La osteomalacia es el fracaso de la matriz orgánica (osteóide) de hueso para mineralizar normalmente. Debido a esto la fuerza del del

sistema esquelético se reduce y hay un mayor riesgo de fracturas. Varios trastornos pueden provocar la osteomalacia; una de ellas la dificultad de la síntesis renal del calcitriol producida en pacientes con IRC. En la enfermedad renal crónica hay una extensa pérdida de nefronas que hace que el riñón no pueda convertir calcifediol al calcitriol, incluso si el cuerpo tiene déficit de vitamina D3<sup>109</sup>. Una disminución del nivel de calcitriol se agrava por la hiperfosfatemia causado por la reducción de la excreción de fosfato, que a su vez reduce la concentración de calcio sérico ionizado por el secuestro de fosfato de calcio en el hueso, eventualmente en el tejido blando. La hipocalcemia y una reducción en la acción de supresión directa de calcitriol sobre las glándulas paratiroides, aumenta la secreción de PTH<sup>110</sup>.

2º Calcificaciones cardiovasculares. Está bien establecido que la calcificación/osificación vascular está estrechamente relacionada con la enfermedad mineral ósea a través de varios mecanismos, incluida la incapacidad del hueso para absorber las cantidades excesivas de minerales circulantes como el calcio y acumulación de fosfato en pacientes con insuficiencia renal. La evidencia también sugiere que la calcificación vascular está vinculada a proteínas relacionadas con los huesos, como B-ALP, osteocalcina, osteopontina (OPN) y Runx2; estas proteínas se expresan calcificando lesiones vasculares. Watanabe et

al.<sup>111</sup> encontró una estrecha relación entre la calcificación de la arteria coronaria y pérdida ósea en pacientes con ERC no dializados, lo que sugiere que la formación de hueso podría acelerar el progreso de la calcificación de la arteria coronaria. La creciente evidencia sugiere que la vía RANK/RANKL/OPG, un regulador clave de la formación ósea, puede estar involucrado en la calcificación vascular. Estudios previos demostraron que el RANKL está relacionado con eventos cardiovasculares y calcificación de las arterias coronarias<sup>112,113</sup>. El RANK/RANKL promueve directamente la calcificación de VSMC<sup>114</sup> a través de la activación del Vía NF-B y liberación de factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina (IL)-6 mientras que la OPG inhibe el proceso que lleva a la calcificación vascular<sup>115</sup>. Los osteoclastos contienen fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP) y se relaciona con las lesiones calcificadas, y el RANK/RANKL estimula directamente la formación de células similares a osteoclastos positivos para TRAP, lo que sugiere que los osteoclastos podrían promover la calcificación vascular<sup>116</sup>. Diferentes tarapias para la osteoporosis como los bifosfonatos (análogos de pirofosfato), denosumab (un monoclonal inhibidor de RANKL) y una proteína de fusión recombinante de OPG, puede inhibir la calcificación vascular<sup>117,118</sup>. La ERC, especialmente la ESRD, se asocia con niveles circulantes de FGF23 y actividad reducida de Klotho; FGF23 y 1, 25-dihidroxivitamina D contribuye a la pérdida de mineral óseo posterior al

trasplante, mientras que la deficiencia de proteína Klotho acelera el envejecimiento con calcificación arterial y osteoporosis<sup>119-121</sup>.

3º Mortalidad. Los trastornos óseos, incluida la pérdida de masa ósea, se relacionan con una alta mortalidad en la población general. Algunos estudios han sugerido que los sujetos en el cuartil más bajo de DMO tenían un mayor riesgo de muerte que aquellos dentro del cuartil más alto<sup>122</sup>. Otros autores señalaron, una asociación significativa entre la DMO y la mortalidad no traumática en mujeres<sup>123</sup>. Otro estudio llevado a cabo en el entorno europeo, confirmó que la DMO es un fuerte predictor de mortalidad posterior tanto en mujeres como en hombres<sup>124</sup>. En la población general, la DMO puede considerarse un marcador general de salud y envejecimiento, y como hay muchos factores asociados a estas características generales como la actividad física y el estado mental y social, la relación entre la disminución de DMO y mortalidad, probablemente no sean causales directas. Por otra parte, entre pacientes con ERC, la asociación entre la pérdida ósea y una alta mortalidad podría deberse también, a relaciones más específicas e incluso causales, como son, vínculos entre baja DMO y trastornos vasculares, o calcificaciones; o entre la DMO, y otras condiciones como un estado nutricional deficiente, que aumentan el riesgo de eventos CV en pacientes con ERC<sup>125</sup>.

El papel predictivo de mortalidad de la DMO en pacientes con ERC está, por lo tanto, influenciado por numerosos factores como el estado nutricional. Una explicación del aumento de la mortalidad en pacientes con baja DMO puede ser que este grupo sufre en mayor medida la enfermedad ósea adinámica, una condición en la que el sistema esquelético es incapaz de amortiguar el exceso de calcio y fosfato, lo que lleva a calcificación vascular más extensa y, como consecuencia, mayor mortalidad por ECV<sup>126</sup>. En mujeres posmenopáusicas, la deficiencia hormonal juega un papel importante en la reducción de la DMO<sup>127,128</sup>, y la deficiencia de estrógeno, así como el equilibrio de calcio, en la menopausia podrían jugar un papel importante y posiblemente explique, al menos en parte, la conexión entre el hueso bajo masa y mortalidad también en pacientes con ERC<sup>129,130</sup>.



## **CAPITULO IV**

# **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

## **CAPITULO 5: JUSTIFICACION Y OBJETIVOS**

### **5.1 JUSTIFICACIÓN**

El trasplante renal se ha convertido en el más exitoso de los tratamientos para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal crónica<sup>131</sup>. Ahora bien tras el trasplante se producen una serie de alteraciones metabólicas que podrían llegar a poner en riesgo la supervivencia del injerto y comprometer seriamente el estado de salud del paciente trasplantado renal<sup>132</sup>. Entre las complicaciones metabólicas mas importantes se encuentran las alteraciones del metabolismo mineral y óseo y las alteraciones del metabolismo lipídico, por otro lado, se produce un aumento del peso corporal y del índice de masa corporal que tiende a agravar mas si cabe toda esta compleja y delicada situación metabólica<sup>133,134,135,136</sup>.

Las causas de la ganancia de peso en pacientes trasplantados renales, es multifactorial, incluyendo la herencia genética, la edad, el grupo étnico, la ingesta de calorías y el ejercicio. La tendencia a un aumento de índice de masa corporal (IMC) después de trasplante renal se ha asociado con efectos de inmunosupresores sobre la grasa corporal y la composición del agua, además de otras causas contributivas<sup>137,138</sup>. En todo el mundo, los países continúan enfrentándose a esa gran epidemia que en la actualidad es la obesidad, suponiendo además el factor de

riesgo número uno para la diabetes y la hipertensión. Probablemente la obesidad media, al menos en parte, en la mayoría de enfermedades renales en las sociedades industrializadas<sup>139</sup>. Debido a la creciente prevalencia de la obesidad, la incidencia de nefropatía crónica (NC) y enfermedad renal terminal (ERT) probablemente no disminuirá en las próximas décadas, sino que se estima irá en aumento<sup>140,141,142</sup>. La ganancia de peso después del trasplante renal es muy común, diversos estudios han mostrado que se produce un aumento de peso de entre 8-14 kilogramos en el primer año postrasplante<sup>143,144,145</sup>. Además varios estudios han mostrado que esa ganancia de peso guarda una correlación directa con el aumento de colesterol y niveles de triglicéridos en sangre, lo que conlleva un aumento del riesgo cardiovascular<sup>146,147</sup>, pérdida de injerto y elevado riesgo de mortalidad<sup>148,149,150</sup>. Lo cierto es que tras el trasplante, el estado de salud percibido por el paciente mejora así como su apetito, lo que conduce a un aumento del consumo calórico. Los corticosteroides además provocan ganancia de peso excesiva y redistribución de grasa en diferentes zonas, así como un aumento de la tensión arterial, la glucosa y el metabolismo de los lípidos.

El trastorno de los lípidos y del metabolismo de las lipoproteínas representan un gran problema para los pacientes trasplantados renales ya que este puede afectar tanto a la supervivencia del injerto como a la del

propio paciente<sup>151,152,153</sup>. Estas alteraciones favorecen el proceso de la aterogénesis y el desarrollo de enfermedades coronarias, siendo estas la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad a largo plazo tras el trasplante<sup>154</sup>. Un aspecto a destacar es la estrecha relación que parece existir entre hiperlipidemias y evolución del injerto. Se ha observado que la principal complicación de las hiperlipidemias es el rechazo agudo pudiendo incluso llevar a una pérdida del injerto, además la hiperlipidemia también puede contribuir al desarrollo de una nefropatía crónica del mismo<sup>155,156</sup>. Entre un 16% y un 78% de los pacientes de trasplantados renales, muestran cierto grado de hiperlipidemia, esto también va en función de la edad, la dieta, el funcionamiento renal, la obesidad<sup>157</sup>, el uso de diuréticos, la proteinuria y el tratamiento inmunosupresor (esteroides y ciclosporina A); pero como factor principal, además íntimamente relacionado con todos los anteriores expuestos, está la insulinoresistencia (IR) y el hiperinsulinismo que de ella se deriva<sup>158</sup>. Por lo tanto, debido a la elevada morbilidad cardiovascular tras el trasplante y al hecho de que la dislipemia puede acelerar el deterioro del paciente trasplantado renal<sup>159,160</sup>, se ha otorgado una nueva importancia a este tema. Sin embargo, hay una escasez de literatura sobre la prevalencia y el tipo de anomalía lipoproteica, los patrones y variables que producen la ganancia de peso, así como los patrones que siguen colesterol HDL, LDL, y triglicéridos en el paciente trasplantado renal

(factores que guardan una estrecha relación con el el riesgo de enfermedad coronaria y diabetes y que son factores modificables).

La expresión clásica "osteodistrofia renal" ha sido recientemente sustituido por "trastornos del metabolismo mineral oseo en la enfermedad renal crónica" y se caracteriza por tres componentes: anomalías de laboratorio (anomalías del calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D, enfermedad ósea (alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto), y calcificaciones vasculares<sup>161</sup>.

Aunque casi todos los pacientes ya acarreaban varios trastornos del metabolismo óseo en el momento del trasplante renal (TxR), tras éste, hay una mejora en el equilibrio mineral debido a la homeostasis del injerto renal funcionando (la mayoría de los casos tienen una tasa de filtración glomerular de 30-60 ml / min), sin embargo, puede observarse una sustancial pérdida de masa ósea<sup>162</sup>. La principal implicación clínica de la baja densidad mineral ósea es el aumento del riesgo de fractura ósea por osteoporosis ya que durante los primeros seis meses del trasplante se produce una pérdida ósea rápida que afecta principalmente al hueso esponjoso; a nivel de la columna lumbar, dicha pérdida es de 1,5% por mes, provocando una significativa elevación del riesgo fractura<sup>163</sup>. A partir de los seis meses se produce una estabilización de la masa ósea y tiende

a recuperarse<sup>164</sup>. La posibilidad de reversibilidad completa de las alteraciones óseas, están limitadas por la restauración incompleta de la función renal, por el fracaso del injerto y por la administración crónica de medicamentos, que interactúan negativamente con el metabolismo óseo (por ejemplo, inmunosupresores)<sup>165,166,167</sup>. Estos hallazgos destacan la importancia del inicio de las medidas profilácticas desde el momento del trasplante (Gráfico 1)<sup>168,169,170</sup>.

## **5.2 OBJETIVOS:**

1º Estudiar la prevalencia de la obesidad y sus causas en el paciente trasplantado renal.

2º Estudiar la epidemiología de las modificaciones que se producen a nivel óseo en el paciente renal trasplantado.

3º Establecer unas recomendaciones centradas en la dieta del paciente trasplantado renal, que ayuden a mejorar su calidad de vida.

## **CAPITULO VI**

# **MATERIAL Y MÉTODO**

## **CAPITULO 6. MATERIAL Y MÉTODO**

### **6.1 SUJETOS**

Se recogieron datos de 282 pacientes trasplantados renales de ambos sexos que acuden de forma periódica a la consulta de Trasplante Renal en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. No fueron seleccionados mediante procedimientos de muestreo aleatorio y su participación en el estudio viene determinada por la asistencia a la consulta para su seguimiento y control.

Las edades estaban comprendidas entre 18 y 74 años, 170 hombres y 112 mujeres que fueron seguidos durante 5 años.

### **6.2 Métodos**

El protocolo inmunosupresor consistió en: Esteroides asociados (Est) con Micofenolato mofetilo (MMF) mas Tacrolimus (Tac) y CD25, Ciclosporina (Csa) y Timoglobulina (TMG). La dosis de prednisona durante las primeras 4 semanas fue de 20 mg/día, en dosis única matutina, con reducción progresiva hasta establecer dosis de 5-10 mg/día al mes 3º. La dosis de CsA, dividida en dos, se ajustó para obtener niveles valle entre 150-250 ng/mL en los primeros 6 meses de trasplante y posteriormente entre 100-150 ng/mL. La dosis de Tacrólimus, dividida en dos, fue ajustada para mantener niveles de 10-15 ng/mL en los primeros 3

meses tras el trasplante, y posteriormente entre 5-8 ng/ml. La dosis de MMF, repartida en dos dosis, osciló entre 1-2 gr/día. En total se investigaron 4 grupos de inmunosupresores asociados: Grupo 1: Est+MMF+Tac+CD25, Grupo 2: Est+MMF+CsA+CD25, Grupo 3: Est+MMF+Tac+TMG, Grupo 4: Est+MMF+Tac.

Además, se les efectuaron mediciones antropométricas de peso y altura a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses. El peso se midió por una balanza tallímetro Perperson 113481 en kilogramos y la altura en centímetros. Igualmente, se les efectuaron mediciones antropométricas de peso y altura a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses. El peso se midió por una balanza tallímetro Perperson 113481 en kilogramos y la altura en centímetros. El índice de masa corporal fue calculado mediante la fórmula:  $\text{peso}/\text{talla}^2$ , (Kg) / (m)<sup>2</sup>, para nuestro estudio dividimos los pacientes en dos grupos: consideramos peso normal  $18.5 \leq \text{IMC} < 25$  y sobrepeso a aquellos pacientes con  $25 \leq \text{IMC} \leq 30$ .

A todos los pacientes se les se les recomendó antes del alta del hospital consumir 1.4 a 1.5 g / kg por día de proteína dieta de 30 a 35 calorías (kcal) / kg / día durante los primeros 3 meses después del trasplante renal así mismo los lípidos no debían representar más del 30% de la ingesta total de la dieta evitando el consumo de azúcares simples.

Después de 3 meses, se les recomienda a los pacientes reducir el consumo de proteínas a 1 g / kg por día.

La medición de la densidad mineral ósea en columna lumbar, fémur y radio distal se realizó mediante absorciometría dual de Rx (DXA) con un equipo de densitometría ósea de Rx Hologic DQR-4500. Este equipo mide de forma exacta y rápida el contenido mineral óseo, mediante técnicas digitales cuantitativas con lo que se pueden obtener tanto la medida del contenido mineral óseo en gr. como la BMD en gr/cm<sup>2</sup>. La precisión es superior al 1%, con un coeficiente de variación del 1%, para una BMD = 1 gr/cm<sup>2</sup>, siendo la resolución espacial de 1,5%. Las mediciones se realizaron a los seis meses y al año del trasplante. Los resultados se expresan en valores de Tscore.

El T-score (número de desviaciones estándar (DS) de la densidad mineral ósea de un individuo en comparación a una población de referencia normal), fue clasificado según criterios de la OMS en: Normal  $\geq -1$  DS; Baja densidad ósea (osteopenia) T-score  $< -1$  y  $> -2.5$  DS; Osteoporosis T-score  $\leq -2.5$  DS. A su vez, se realizó una segunda clasificación de los participantes en dos grupos que distinguían aquellos con DMO normal de los que poseían una DMO disminuida: “DMO normal”: sujetos con valores T-Score  $\geq -1$  DS y “DMO disminuida/patológica”: sujetos con valores T-score  $< -1$

Se obtuvieron datos de medición de DMO al primero y segundo año postrasplante renal, así como de fracturas óseas y calcificaciones vasculares, para ello se les realizó a todos los pacientes un ecocardiograma bidimensional para objetivar calcificaciones valvulares y Rx perfil de abdomen que incluyeron las dos últimas vértebras torácicas y las dos primeras vértebras sacras, identificando la aorta abdominal calcificada delante de la cara anterior de la columna vertebral.

### **Análisis estadístico.**

El análisis se realizó mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statics 20. Los resultados se expresan como frecuencias, porcentajes y media  $\pm$  desviación estándar considerándose significación estadística valores de  $p < 0,05$ . Las variables continuas fueron comparadas usando el test U de Mann Whitney. Las variables categóricas fueron comparadas usando el estadístico exacto de Fisher. Para evaluar el sobrepeso como factor de riesgo para el deterioro renal se usó el análisis de regresión de Cox para un intervalo de confianza del 95%, las variables que intervinieron en el análisis fueron: edad del receptor, género, IMC, tiempo en diálisis, edad del donante, nefropatía crónica del injerto, rechazo agudo, función retardada del injerto, diabetes y hipertensión. Para valorar las diferencias entre peso y tratamiento inmunosupresor, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) todos los datos se expresan en valor medio

± desviación estándar ( $X \pm DS$ ), considerándose significación estadística con valores de  $p < 0,05$ .

Para algunos de los análisis, la variable edad fue dicotomizada entre los menores de 55 años y aquellos con edad igual o superior a 55 años. El punto de corte elegido se decidió debido a que a la edad de 55 años se considera que la gran mayoría de las mujeres ya presentan menopausia y comienzan muchos de los cambios fisiológicos que afectan a las variables estudiadas en este trabajo.

## **CAPITULO VII**

# **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## **RESULTADOS:**

El presente proyecto de tesis Doctoral con formato clásico está compuesto de dos estudios de cohortes prospectivos desarrollado en hospital virgen de las Nieves de Granada.

Los resultados y discusión se presentan en la forma en que han sido previamente publicados/sometidos en revistas científicas (Anexo 1 y Anexo 2) y que quedan reflejados a continuación:

**Trabajo 1: González AL, Pérez RG, Soto JB, Castillo RF. Study of weight and body mass index on graft loss after transplant over 5 years of evolution. Int J Med Sci 2020; 17(15):2306-2311. Journal Citation Reports: T1 44 de 167 Medicine general & Internal. Q2 Fl. 3,738**

**OBJETIVO 1: Estudiar la prevalencia de la obesidad y sus causas en el paciente trasplantado renal.**

La media de edad de la muestra fue de  $44.09 \pm 14.04$  años, la media del peso fue de  $66.24 \pm 13.77$  Kg y del IMC fue de  $25 \pm 4.62$  Kg/m<sup>2</sup>. Como se puede observar estos valores medios de peso (Figura 1) y de IMC (Figura 2), experimentan una importante elevación desde el primer al quinto año tras el trasplante.

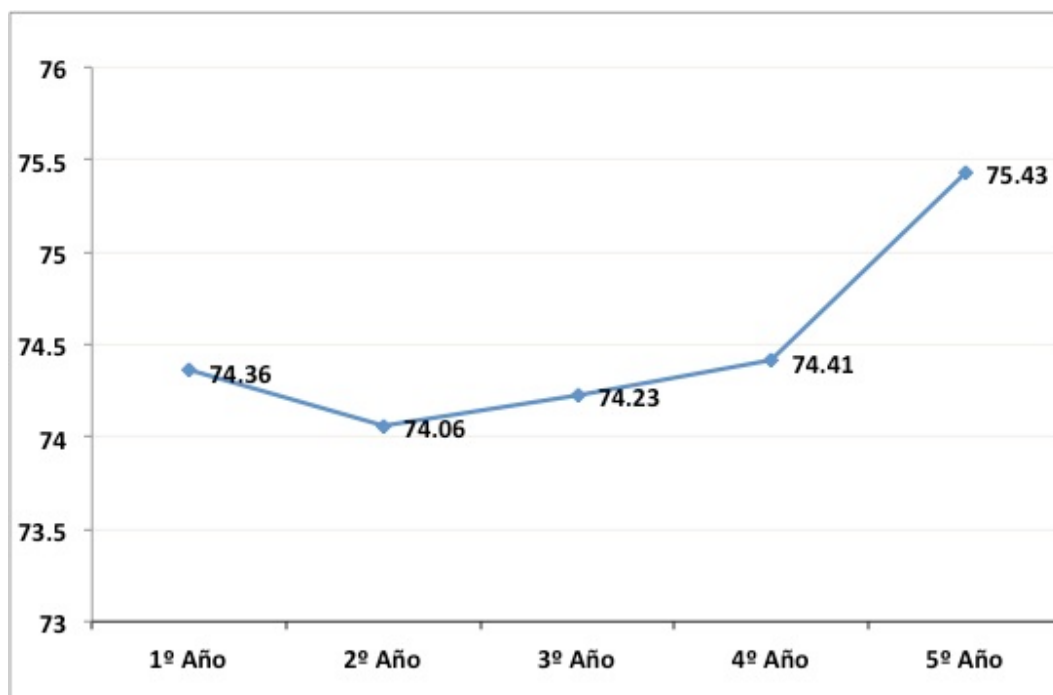


Figura 1: Evolución de la media del peso por años.

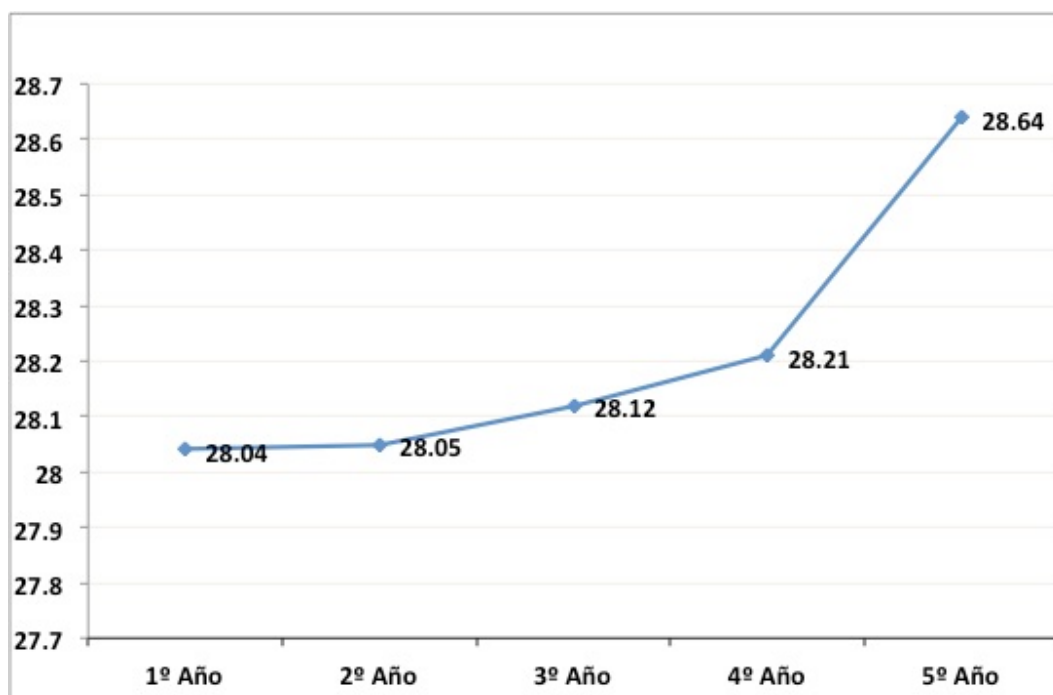


Figura 2: Evolución de la media del IMC por años

En la tabla 1 se muestran las características del paciente y del injerto tras la clasificación en grupo de peso normal y sobrepeso. Como se puede observar la edad el receptor y la edad del donante es significativamente mayor en el grupo de sobrepeso que el de peso normal, en cambio el tiempo en diálisis y el género no presentaron grandes diferencias.

|                                      | <b>Peso Normal<br/>18.5 ≤ IMC &lt;25<br/>n=131</b> | <b>Sobrepeso<br/>25 ≤ IMC ≤30<br/>n=151</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------|
| Edad del Receptor años media ± SD    | 37.94 ±13.23                                       | 46.25 ± 12.64                               | 0.000    |
| Género: Hombre/Mujer %               | 55 / 45                                            | 65.3 / 34.7                                 | NS       |
| Tiempo en diálisis (años)            | 3.07 ± 3.31                                        | 2.74 ± 2.76                                 | NS       |
| Edad del donante media ± SD          | 36.85 ± 18.02                                      | 41.72 ± 18.10                               | 0.000    |
| Incompatibilidades HLA (≤ 3) n (%)   | 46 (35.4)                                          | 62 (41.9)                                   | NS       |
| Tiempo Isquemia Fría (h) media ± SD  | 17.19 (4.8)                                        | 17.46 (5)                                   | NS       |
| Función retrasada del injerto n (%)  | 70 (53.8)                                          | 83 (55.3)                                   | 0.05     |
| Rechazo Agudo n (%)                  | 20 (15.3)                                          | 31(20.7)                                    | NS       |
| Nefropatía Crónica del Injerto n (%) | 44 (33.6)                                          | 60 (40)                                     | 0.05     |
| Diabetes n (%)                       | 31 (23.7)                                          | 45 (30)                                     | 0.05     |
| Hipertensión n (%)                   | 109 (83.2)                                         | 123 (82)                                    | NS       |

**Tabla 1. Características del paciente y del injerto tras la clasificación en grupo de peso normal y sobrepeso**

En cuanto a las características del injerto se puede observar que existe una alta prevalencia de hipertensión y de función retrasada del injerto de forma significativa, lo mismo ocurre la hipertensión, el número de incompatibilidades HLA, el rechazo agudo y la nefropatía crónica del

injerto, aunque no se muestren diferencias estadísticamente significativas.

El tiempo de isquemia fría fue similar en ambos grupos.

En cuanto a los tratamientos inmunosupresores todos los grupos producen una elevación del peso desde el primer mes postrasplante al año de aproximadamente 5,5 kg de media, aumentando levemente durante los siguientes años postrasplante para aumentar en 6,8 kg de media al 5º año postrasplante, este hecho es mas destacable sobre todo en el Grupo 3 donde se produce una ganancia de peso en 5 años de 14 kg. y en el Grupo 4 de 9 kg. (Tabla 2).

Las variables que presentaron correlación significativa entre el sobrepeso y el resultado postrasplante en el análisis univariante fueron: la edad del receptor, el IMC, la edad del donante, la nefropatía crónica del injerto y la diabetes (Tabla 3).

Con el análisis multivariante de Cox, presentaron correlación significativa entre el sobrepeso y el resultado postrasplante la edad del receptor, la del donante y el IMC inicial, evaluado como variables continuas, y la función retarda y nefropatía crónica del injerto como variables categóricas. El rechazo, hipertensión y diabetes se incluyeron también en el modelo de regresión de Cox (Tabla 4).

**Tabla 2: Media de pesos por grupos de medicación inmunosupresora.**

|              |         | <i>Media</i> | <i>Desviación típica</i> | <i>Mínimo</i> | <i>Máximo</i> |
|--------------|---------|--------------|--------------------------|---------------|---------------|
| Peso Inicial | Grupo 1 | 68.45        | 11.30                    | 41            | 97            |
|              | Grupo 2 | 68.33        | 6.74                     | 56            | 77.5          |
|              | Grupo 3 | 68.57        | 17.68                    | 44            | 97            |
|              | Grupo 4 | 66.70        | 12                       | 41            | 98            |
| Peso 1 año   | Grupo 1 | 74.48        | 12.83                    | 50.1          | 112           |
|              | Grupo 2 | 74.96        | 8.93                     | 5.6           | 91            |
|              | Grupo 3 | 76.48        | 17.35                    | 49.7          | 109.5         |
|              | Grupo 4 | 71,52        | 11,27                    | 53.8          | 94,5          |
| Peso 2año    | Grupo 1 | 73.73        | 15.67                    | 13.8          | 104           |
|              | Grupo 2 | 75.76        | 8.48                     | 59.0          | 92.7          |
|              | Grupo 3 | 77.02        | 18,07                    | 48.5          | 107.8         |
|              | Grupo 4 | 70.95        | 12,50                    | 46.7          | 96.2          |
| Peso 3 año   | Grupo 1 | 73,42        | 11.48                    | 43.2          | 94.2          |
|              | Grupo 2 | 77,30        | 10.25                    | 59.2          | 95.6          |
|              | Grupo 3 | 76,99        | 16.19                    | 46.6          | 102           |
|              | Grupo 4 | 71,60        | 12,64                    | 55,8          | 100.5         |
| Peso 4 año   | Grupo 1 | 73.73        | 11.53                    | 47.0          | 93            |
|              | Grupo 2 | 77.24        | 7.20                     | 68.1          | 88.2          |
|              | Grupo 3 | 76.88        | 15.60                    | 56.0          | 105.6         |
|              | Grupo 4 | 71.77        | 13.00                    | 56.7          | 105.6         |
| Peso 5 año   | Grupo 1 | 73.00        | 11.1                     | 51.5          | 94            |
|              | Grupo 2 | 76.36        | 8.18                     | 66.1          | 87.7          |
|              | Grupo 3 | 82.58        | 15.39                    | 60.9          | 106.3         |
|              | Grupo 4 | 74.54        | 14.65                    | 54.5          | 108.0         |

Grupo 1: Est+MMF+Tac+CD25, Grupo 2: Est+MMF+CsA+CD25, Grupo 3 Est+MMF+Tac+TMG, Grupo 4: Est+MMf+Tac.

**Tabla 3: Univariante hazard ratios (95% CI) cinco años de fallo del injerto renal**

| Univariante                             |                      |
|-----------------------------------------|----------------------|
| Edad del receptor                       | 1.027 (1.020-1.035)* |
| Género (hombre vs. mujer)               | 0.852 (0.703-1.030)  |
| IMC Inicial                             | 1.101 (1.080-1.122)* |
| IMC Inicial (sobrepeso vs. peso normal) | 2.289 (1.890-2.772)* |
| Tiempo de diálisis (años)               | 0.979 (0.948-1.010)  |
| Edad del donante                        | 1.015 (1.010-1.021)* |
| Función retardada del injerto           | 1.151 (0.953-1.390)  |
| Nefropatía crónica del injerto          | 1.297 (1.071-1.570)* |
| Rechazo Agudo                           | 0.897 (0.710-1.134)  |
| Diabetes                                | 1.322 (1.081-1.617)* |
| Hipertensión                            | 1.005 (0.790-1.279)  |

**\*p < 0,01**

**Tabla 4: Multivariante hazard ratios (95% CI) cinco años de fallo del injerto renal**

| Multivariante                  |                      |
|--------------------------------|----------------------|
| Edad del receptor              | 1.011 (1.002-1.021)* |
| Edad del donante               | 1.009 (1.003-1.015)* |
| IMC del receptor               | 1.082 (1.058-1.107)* |
| Función retardada del injerto  | 0.684 (0.493-0.949)* |
| Nefropatía crónica del injerto | 1.462 (1.053-2.028)* |
| Rechazo Agudo                  | 0.985 (0.771-1.258)  |
| Diabetes                       | 0.92 (0.742-1.155)   |
| Hipertensión                   | 0.861 (0.671-1.106)  |

**\*p < 0,01**

**Trabajo 2: Antonio Liñán González, Raquel García Pérez, Juan Bravo Soto, Rafael Fernández Castillo. Study of Mineral Density and bone alterations after kidney transplantation. West Indian Medical Journal 2021. EN PRENSA. Journal Citation Reports: T3 170 de 172 Medicine general & Internal. Q2 Fl. 1,45**

**Objetivo 2º: Estudiar la epidemiología de las modificaciones que se producen a nivel óseo.**

La media de edad de la muestra fue de  $44.09 \pm 14.04$  años, la media del peso fue de  $66.24 \pm 13.77$  Kg y del IMC fue de  $25 \pm 4.62$  Kg/m<sup>2</sup>. Como se puede observar en la tabla 1 existe un alto porcentaje de pacientes con alteraciones en la DMO, en la zona Lumbar se produce un aumento de pacientes con Osteopenia desde el primer al segundo año de medición, (Osteopenia 32.9% a 38.5 %,) hecho que no se produce en la osteoporosis. Lo mismo ocurre la zona de medición del fémur de 49.3% a 51.5% con un incremento leve de osteoporosis de 15.1% a 16.7%. Quizá el aumento mas llamativo de la osteopenia se produce en la zona Cúbito radio con un aumento del 9.8% y una disminución del 3.5% de la osteoporosis.

Tanto las calcificaciones vasculares como las valvulares también incrementan su prevalencia en un 8.3% y un 0,4% respectivamente, así como la estenosis de carótida (tabla 2), aunque como podemos observar

no hay una alta incidencia de fracturas.

**Tabla 1. Medición de por regiones anatómicas de la DMO lumbar a los 12 y 24 meses tras el trasplante. % de pacientes con alteraciones da la DMO.**

| Áreas de medición de DMO | Normal % | Osteopenia % | Osteoporosis % |
|--------------------------|----------|--------------|----------------|
| Lumbar 12 meses          | 37       | 32.9         | 30.1           |
| Lumbar 24 meses          | 30.8     | 38.5         | 30.7           |
| Fémur 12 meses           | 35.6     | 49.3         | 15.1           |
| Fémur 24 meses           | 31.8     | 51.5         | 16.7           |
| Cúbito- radio 12 meses   | 18.4     | 44.8         | 36.8           |
| Cúbito- radio 24 meses   | 12.1     | 54.6         | 33.3           |

**Tabla 2. Porcentaje de alteraciones extraesqueléticas pre y postrasplante de la muestra**

| Alteraciones extraesqueléticas           | No % | Si % |
|------------------------------------------|------|------|
| Calcificaciones vasculares pretrasplante | 45.8 | 54.2 |
| Calcificaciones vasculares postrasplante | 37.5 | 62.5 |
| Calcificaciones valvulares pretrasplante | 18.2 | 81.8 |
| Calcificaciones valvulares postrasplante | 17.8 | 82.2 |
| Estenosis de Carótida                    | 32.1 | 67.9 |
| Fractura Ósea                            | 94.8 | 5.2  |

En cuanto a las mediciones por género (Tabla 3), los hombres experimentaron un aumento en la medición de la zona lumbar de un 5.7% de osteopenia y un 5.6% de osteoporosis, en el fémur un 10.2% de

osteopenia y un 1.5% de osteoporosis y en la zona Cúbito-radial 1.2% de osteopenia y un 9.5% de osteoporosis. Las mujeres experimentaron un aumento la medición de la zona lumbar de un 5.2% de osteopenia y un 7.2% de reducción en la osteoporosis, en la zona del fémur se observó un 11.3% de reducción en osteopenia y un 5.3% de aumento en osteoporosis y en la zona Cubito-radial 29.5% de osteopenia y un 16.6% de reducción de la osteoporosis.

**Tabla 3. Medidas por sexos y por regiones anatómicas de la DMO lumbar a los 12 y 24 meses tras el trasplante. % de pacientes con alteraciones da la DMO.**

| Sexo   | Áreas de medición de DMO | Normal % | Osteopenia % | Osteoporosis % |
|--------|--------------------------|----------|--------------|----------------|
| Hombre | Lumbar 12 meses          | 38.1     | 33.3         | 28.6           |
|        | Lumbar 24 meses          | 26.8     | 39           | 34.2           |
|        | Fémur 12 meses           | 39.5     | 39.5         | 21             |
|        | Fémur 24 meses           | 29.3     | 51.2         | 19.5           |
|        | Cúbito- radio 12 meses   | 13.6     | 59.1         | 27.3           |
|        | Cúbito- radio 24 meses   | 5.3      | 57.9         | 36.8           |
| Mujer  | Lumbar 12 meses          | 35.5     | 32.3         | 32.2           |
|        | Lumbar 24 meses          | 37.5     | 37.5         | 25             |
|        | Fémur 12 meses           | 30       | 63.3         | 6.7            |
|        | Fémur 24 meses           | 36       | 52           | 12             |
|        | Cúbito- radio 12 meses   | 25       | 25           | 50             |
|        | Cúbito- radio 24 meses   | 12.1     | 54.5         | 33.4           |

En cuanto a los grupos de edad (Tabla 4) podemos observar que en los menores de 55 años apenas se producen incrementos en la zona Lumbar y Fémur, en cambio se produce un aumento de la osteoporosis en el área cúbito-radial de 12,2% y una disminución de la osteopenia del 11,7%. En el grupo de mayor de 55 años los cambios son mas pronunciados, se produce un aumento de la osteopenia de 15.9% y de la osteoporosis del 7.2% en la zona Lumbar. En la zona del Fémur observamos un aumento de la osteopenia del 4.4% y de la osteoporosis del 8.7%. En el área cúbito-radial, no hay cambios en la osteopenia pero si un incremento del 4.6% de osteoporosis.

En lo que respecta al análisis de la DMO con respecto a la edad de los pacientes de nuestro estudio (Figura 1), puede observarse que, de manera general, a los 12 meses de realizado el trasplante el 24% de los pacientes presentan una DMO normal frente a un 76% que presentan valores clasificados como disminuidos/patológicos (T-Score por debajo de 1 DS medido mediante DXA) en el grupo menor de 55 años, en cuanto al grupo mayor de 55 años obtenemos un 1,8% de pacientes con DMO normal frente a un 98,1% con DMO patológica.

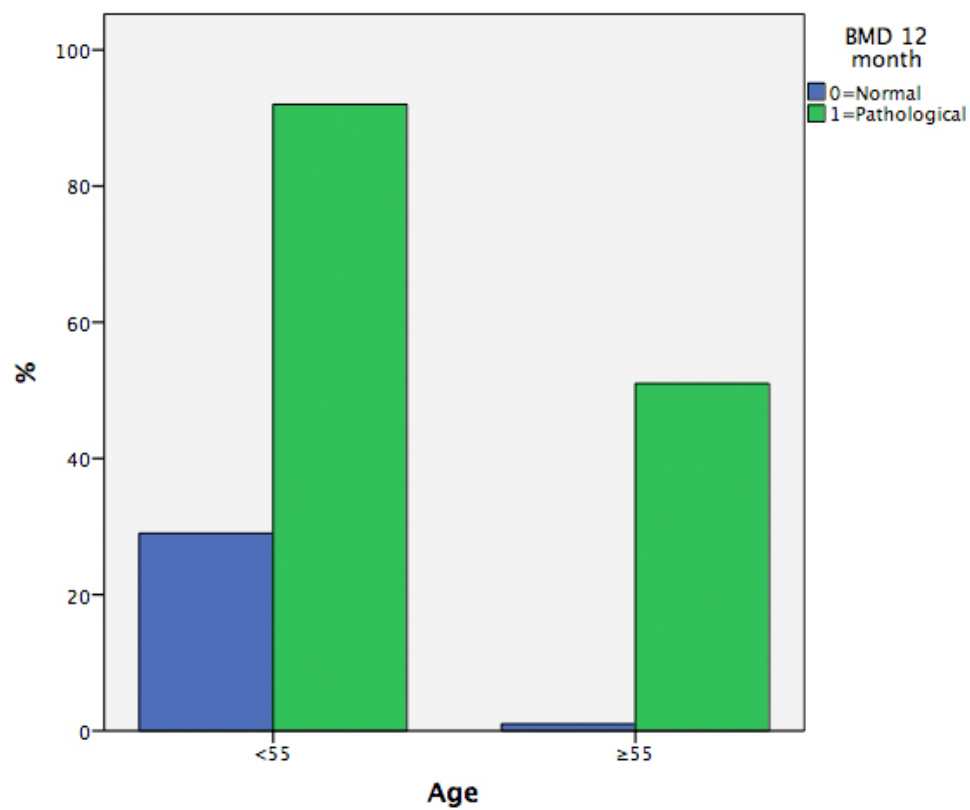
A los 24 meses (Figura 2), el grupo de menos de 55 años presenta un 19.5% de DMO normal frente a un 80.3% patológica, en cambio en el grupo mayor de 55 años observamos un 13.4% de DMO normal y un

89.6% patológica.

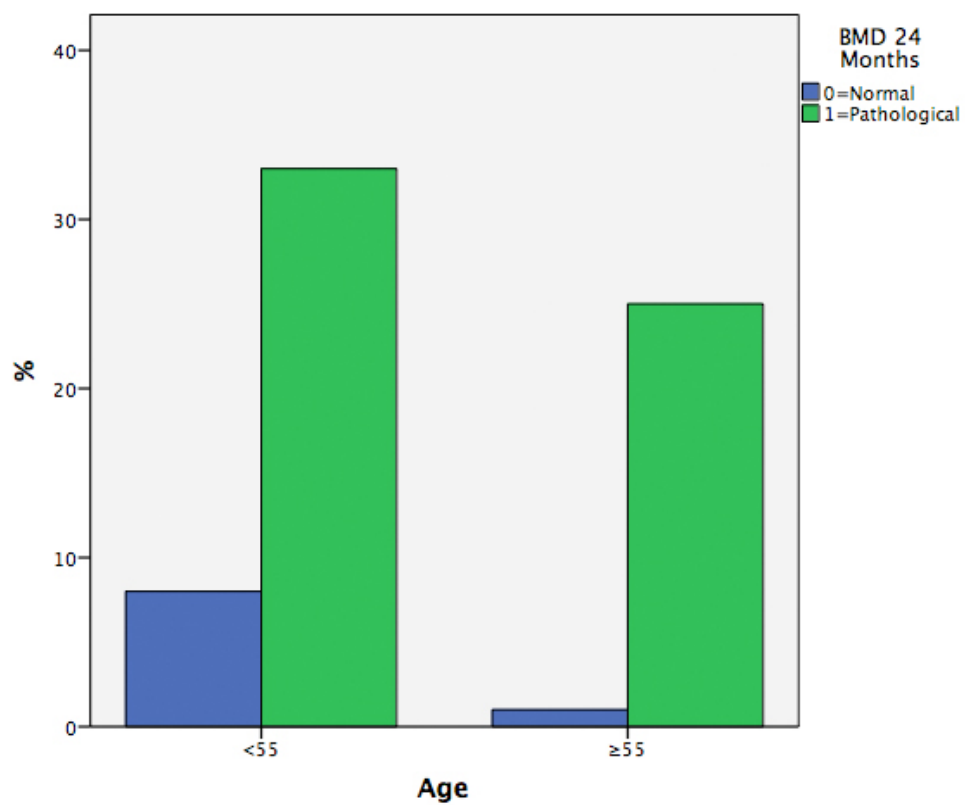
**Tabla 4. Medidas por grupos de edad (<55, ≥55) y por regiones anatómicas de la DMO lumbar a los 12 y 24 meses tras el trasplante.**  
**% de pacientes con alteraciones de la DMO.**

| Edad | Áreas de medición de DMO | Normal % | Osteopenia % | Osteoporosis % |
|------|--------------------------|----------|--------------|----------------|
| <55  | Lumbar 12 meses          | 32.7     | 36.7         | 30.6           |
|      | Lumbar 24 meses          | 34.9     | 37.2         | 27.9           |
|      | Fémur 12 meses           | 36       | 46           | 18             |
|      | Fémur 24 meses           | 37.2     | 46.5         | 16.3           |
|      | Cúbito-radio 12 meses    | 18.5     | 48.2         | 33.3           |
|      | Cúbito-radio 24 meses    | 18.2     | 36.5         | 45.5           |
| ≥55  | Lumbar 12 meses          | 45.8     | 25           | 29.2           |
|      | Lumbar 24 meses          | 22.7     | 40.9         | 36.4           |
|      | Fémur 12 meses           | 34.8     | 56.5         | 8.7            |
|      | Fémur 24 meses           | 21.7     | 60.9         | 17.4           |
|      | Cúbito-radio 12 meses    | 13.7     | 54.5         | 31.8           |
|      | Cúbito-radio 24 meses    | 9.1      | 54.5         | 36.4           |

**Figura 1. Porcentaje de paciente con DMO patológica y no patológica a los 12 meses tras el trasplante agrupado por edades <55, ≥55.**



**Figura 2: Porcentaje de paciente con DMO patológica y no patológica a los 24 meses tras el trasplante agrupado por edades <55, ≥55.**



En cuanto al IMC (Tabla 5) se produce un aumento de pacientes con DMO patológica del 9% en el grupo de IMC normal, frente a un 9,8% en el grupo de obesos desde los 12 a las 24 meses postrasplante.

| IMC                          | Meses    | DMO Normal % | DMO Patológica % |
|------------------------------|----------|--------------|------------------|
| $18.5 \leq \text{IMC} < 25$  | 12 Meses | 14           | 86               |
|                              | 24 Meses | 5            | 95               |
| $25 \leq \text{IMC} \leq 30$ | 12 Meses | 17.2         | 82.8             |
|                              | 24 Meses | 7.4          | 92.6             |

**Tabla 5 Medidas de la DMO (patológicas no patológica) y por IMC, a los 12 y 24 meses tras el trasplante. % de pacientes con alteraciones da la DMO .**

**Objetivo 3: Establecer unas recomendaciones centradas en la dieta del paciente trasplantado renal que ayuden a mejorar su calidad de vida.**

El trasplante renal incrementa la supervivencia y mejora considerablemente la calidad de vida del paciente renal crónico, sin embargo, muchos son los factores que pueden alterar la función renal y la estabilidad del injerto, desencadenando nuevos trastornos y patologías. En este sentido se puede comprobar que algunas de las limitaciones funcionales y nutricionales impuestas en la diálisis desaparecen, produciéndose cambios en la dieta que hace que los pacientes vuelvan a consumir sus alimentos preferidos. Además, la percepción de enfermedad por parte del paciente cambia. Todo esto puede favorecer una disminución de la realización de ejercicio físico regular o vida sedentaria, junto con hábitos no saludables nutricionales y de consumo de tóxicos, factores estrechamente relacionados con la obesidad y, por ende, con el aumento de riesgo cardiometabólico y la estabilidad del riñón trasplantado<sup>171-176</sup>.

Por otra parte, el tratamiento farmacológico con inmunosupresores y glucocorticoides, indicado en estos pacientes, provoca un aumento del apetito y un efecto desfavorable sobre el metabolismo de los lípidos y distribución de la grasa corporal, así como la retención y acumulación de

líquidos, desencadenando un aumento de peso<sup>177</sup>. Como consecuencia de la obesidad, los depósitos de grasa en el glomérulo, cápsula y seno renales, así como en el túbulo proximal, desencadenan alteraciones a nivel hemodinámico, provocando una afectación del filtrado glomerular, la reabsorción de sodio y la aparición de albuminuria. Estos efectos, están estrechamente relacionados con la disfunción renal, e incluso con la pérdida del injerto<sup>178</sup>.

En cuanto a la alimentación, la dieta occidental, con un aporte calórico elevado, carbohidratos, y proteínas fundamentalmente de origen animal, y una carencia considerable de frutas y vegetales, facilita la acidogénesis, que produce una disminución de la masa ósea y muscular, y el desarrollo de las enfermedades crónicas como la renal. A esto se le suma, la sensibilidad al barotrauma del glomérulo renal, unidad de filtración, frente a la hipertensión arterial y al elevado consumo de proteínas animales que aumentan la función excretora, y por tanto la sobrecarga de los riñones, facilitando el daño renal<sup>179,180</sup>.

Existen programas de actuación nutricional destinados a pacientes con ERC y enfermedad renal en etapa terminal, sin embargo, el recorrido de las complicaciones metabólicas propio de cada uno de ellos, pre y postrasplante, y los cambios en los hábitos a partir de ese momento, hacen difícil la estandarización de unas pautas para este tipo de paciente

crónico. La nutrición, junto con hábitos de vida saludables, son muy importantes en la viabilidad del injerto, y éstos, ejercen un papel determinante en los diferentes factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, las características y complicaciones fisiopatológicas propias y diferentes en cada caso, junto al posible desequilibrio electrolítico, además de la variabilidad existente en la respuesta a los efectos secundarios de la terapia farmacológica, hacen necesario establecer un control pormenorizado a cada uno de estos pacientes, promoviendo de forma general el normopeso, a través de la educación nutricional y el fomento de la actividad física regular, en virtud de las características de cada uno de ellos<sup>178,180,181</sup>.

Existe escasez y limitaciones de indicaciones desde un punto de vista general de alimentación para el paciente trasplantado renal. Las recomendaciones existentes recogidas en las Guías KDIGO, se sustentan principalmente en la ingesta de nutrientes individuales, como el sodio, proteínas, etc., destacando los alimentos a evitar, más que alimentos a consumir. Es por tanto, necesario el desarrollo de estudios para seguir estableciendo patrones dietéticos y recomendaciones más generales<sup>180,182,183</sup>.

Una alimentación nefro-saludable, posibilitaría una función del riñón más adecuada, limitando su deterioro, y aportando nutrientes que no

sobrecarguen el sistema renal, atenuando aquellos otros, con capacidad acumulativa de minerales en nuestro organismo, como el potasio y el fósforo, facilitando así la eliminación de los productos de desecho y manteniendo el equilibrio electrolítico. Esta alimentación, además propiciaría una prevención frente a alteraciones metabólicas muy relacionadas con la enfermedad renal y el paciente trasplantado, como la diabetes mellitus el síndrome metabólico, sobrepeso, HTA y los problemas cardiovasculares<sup>184</sup>.

Tras el TR el paciente debe recibir información sobre su nueva situación. En esta primera fase, la educación nutricional cobra un papel relevante. Si bien es cierto que la derivación al nutricionista debe ser preceptiva, el papel de los diferentes agentes asistenciales involucrados, junto a enfermería, es fundamental. Todo plan de alimentación saludable debe tener en cuenta y gestionar adecuadamente, las proteínas, las grasas y los carbohidratos, así como, otros micronutrientes y sustancias relevantes, que de forma general se establece que su consumo diario esté en torno a los porcentajes recomendados del 20-25% de proteínas, 25-30% de grasas y el 50-55% de carbohidratos<sup>181,182</sup>.

En el caso del consumo de proteínas, deben ser adecuadas y ajustadas a cada paciente, pues el exceso induce el sobreesfuerzo renal. Al consumir dichos nutrientes se originan productos de desecho que

deben ser filtrados por los riñones. Además, el consumo de alimentos con alto valor proteico produce dilatación de las arteriolas aferentes de los glomérulos, dando lugar a una mayor tasa de filtración glomerular, cuya consecuencia es la elevación de la presión intraglomerular y por consiguiente, la hiperfiltración. Este hecho tiene consecuencias negativas para la supervivencia del injerto a medio y largo plazo. Por otro lado, un menor consumo de proteínas, mantiene la constricción de dichas arteriolas, conservando la función y reduciendo el daño renal. Al reducir la ingesta de estos nutrientes, la generación de productos nitrogenados y las toxinas urémicas disminuyen, aportando un efecto beneficioso adicional

185-187

Por tanto, el control proteico necesario en la alimentación está relacionado con una mejora en la evolución y el retraso en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal y la viabilidad del injerto. La cantidad de proteínas necesarias, dependerá de cada paciente y circunstancia en la que se encuentre, de su constitución corporal, actividad física y estado general de salud. Dependiendo de ello, podrá optarse por diferentes posibilidades en el aporte, por ejemplo, empleando alimentos con más proteínas y menos grasa, es decir proteínas magras, como los huevos, el pollo o pavo, ambos sin piel, también el pescado, queso, leche, yogurt, huevos, guisantes, etc. Establecer que el consumo de proteínas de origen

vegetal en vez de las de origen animal es elemento favorecedor de la estabilidad del injerto, es un aspecto cada vez más plausible, pero requiere más evidencia<sup>184</sup>.

Por otro lado, es destacable inmediatamente después de la intervención, el control y gestión de las proteínas en la alimentación del paciente renal trasplantado. La cantidad proteica debe ser más elevada en estos momentos, dada la necesidad de generación de tejido necesario tras la intervención. Así mismo, el tratamiento con glucocorticoides altera y produce una reducción de la masa muscular, justificándose el adecuado manejo y control de la ingesta de proteínas en estos primeros momentos postrasplante. Las recomendaciones proteicas tras la intervención oscilan entre 1,3-2 por kg corporal<sup>182</sup>.

Con respecto a las grasas, aunque necesarias, su aporte debe estar muy controlado en el plan nefro-saludable, pues el exceso facilita la dislipemia, la hiperglucemia, el síndrome metabólico, la enfermedad cardiovascular y la HTA, estrechamente relacionados con la enfermedad renal y los factores de riesgo del fracaso tras el injerto. Su consumo no controlado, puede producir tendencia al sobrepeso, aumento de la grasa visceral y obesidad, elevando la concentración de ácidos grasos libres, y propiciando un aumento del colesterol y una mayor resistencia a la insulina, debido a la inhibición que se produce en los receptores de la

membrana celular. Este control debe tener en cuenta el consumo de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, así como ácidos grasos omega-3, dada su capacidad protectora del epitelio renal, y la reducción en la ingesta diaria de grasas saturadas y grasas trans, lo cual posibilitaría mejores resultados en la función y estabilidad de injerto<sup>188-190</sup>.

Por otra parte, los carbohidratos como principal fuente de energía deben estar presentes en la dieta. Al igual que las grasas, el exceso en su consumo provoca aumento de peso e hiperglucemia, con un elevado riesgo de padecer dislipemia, síndrome metabólico y DM de nueva aparición tras el trasplante<sup>191,194</sup>.

El valor saludable de los carbohidratos complejos frente a los simples, se sustenta en la diferencia en la composición y tamaño, y el tiempo requerido para su absorción. Al producirse una absorción rápida de los carbohidratos simples, los niveles de glucemia se elevan considerablemente si no hay demanda de energía. El plan de alimentación nefro-saludable debe tener en cuenta los carbohidratos simples saludables, como la fruta, la verdura, la leche, y limitar los perjudiciales como, el azúcar, miel, dulces, repostería, refrescos o bebidas azucaradas, etc., destacando la presencia de carbohidratos complejos, de absorción más lenta, y de elevación glucémica más moderada, como las legumbres, los cereales integrales<sup>195,196</sup>.

El efecto de la inmunosupresión junto a los glucocorticoides ha sido relacionado también con la hiperglucemia, y por tanto con la DM de nueva aparición postrasplante. Otros estudios sin embargo sugieren que la retirada precoz de los glucocorticoides tras el trasplante no tuvo efecto en el desarrollo de la diabetes de nueva aparición tras un seguimiento de 5 años, ni con el aumento de peso. A este respecto se debe seguir avanzando en la investigación<sup>197</sup>.

En relación a los micronutrientes, se encuentra la sal (sodio), aunque imprescindible para el organismo, su manejo requiere especial atención. Una dieta baja en sodio disminuye la presión arterial, la proteinuria, el volumen de líquido extracelular y la albuminuria<sup>198</sup>.

El consumo de sal en exceso aumenta el nivel de sodio en plasma, estimulando el centro de la sed, dando lugar a la ingesta de agua y la excreción de la hormona antidiurética, restaurando la concentración de sodio a niveles normales, a costa del aumento de líquido extracelular. Este proceso estimula la síntesis de citocinas proinflamatorias, e incremento del estrés oxidativo y la actividad simpática, ya aumentada en la enfermedad renal, propiciando rigidez arterial y disfunción endotelial<sup>200</sup>.

El resultado de dosis altas de sal, provoca retención de líquido, HTA, y la consiguiente afectación renal y sobreesfuerzo cardiaco. Debido a su presencia en la mayoría de los alimentos, es importante reducir a nivel

general el consumo de sal. Algunas recomendaciones como condimentar la comida con hierbas y especias, evitar las conservas o alimentos procesados o precocinados, a cambio de productos frescos, no usar salero, la elección de alimentos bajos en sodio, etc., deben estar presentes en el plan de alimentación. En general la Organización mundial de la salud recomienda un consumo de sodio 2,3 g/día<sup>201</sup>.

Con respecto al potasio, es imprescindible para la función muscular y la contracción cardíaca, y está implicado en la transmisión neurológica, el metabolismo celular y de la glucosa, y en la homeostasis ácido-base. Está presente en casi todos los alimentos, como las verduras, patatas, tomates, frutas, café, té y cítricos. Las verduras ven disminuido su concentración en potasio, tras ser hervidas. Los valores en la dieta recomendados por la OMS son de 3,9 g. (100 mmol) por día<sup>202</sup>.

El paciente trasplantado renal desarrolla un alto riesgo de sufrir hiperpotasemia, cuya incidencia es del 5-40%. La ingesta excesiva de potasio, la función del injerto y las comorbilidades existentes, son factores causales del riesgo, que junto al tratamiento con inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina o tacrolimus, que desarrollan además una acción nefrotóxica, hace necesario por parte del nefrólogo un exhaustivo control y selección de la terapia farmacológica más apropiada a cada paciente<sup>202,203</sup>.

Además, algunos antibióticos como el trimetoprima/sulfametoxadol, utilizado en la neumonía, elevan el riesgo de hiperpotasemia en el paciente renal trasplantado, provocando una disminución de la excreción de potasio en orina, y elevando los niveles en sangre<sup>203</sup>.

La hiperpotasemia grave o severa, con valores superiores a 7mEq/L y la presencia de cambios en la electrocardiografía, y arritmias cardíacas, puede provocar la muerte. Los niveles normales en sangre son de 3,5 a 5 mEq/. La alteración renal puede provocar un aumento o disminución en las concentraciones de potasio, lo cual ocasiona alteración y debilidad muscular, calambres e incluso modificaciones en la contracción cardíaca, alteración favorece la acumulación de fósforo, produciendo hiperfosfatemia, y el consiguiente debilitamiento de la estructura ósea<sup>203</sup>.

La estabilización y regulación del potasio, se lleva a cabo en su mayoría en el aparato renal. Una vez absorbido, es excretado impidiendo el aumento de los niveles en sangre. El tránsito intestinal está implicado en la pérdida o ganancia de potasio, dado que la concentración en las heces es considerable. Debido a ello, el estreñimiento estaría relacionado con la hiperpotasemia, dado que la absorción es mayor y durante más tiempo, de lo contrario, cuadros de diarrea mantenidos, posibilitaría una menor absorción del mismo<sup>201</sup>.

Es importante informar a estos pacientes, de las altas concentraciones de potasio en algunos productos, como los aditivos en alimentos envasados y los sustitutos de la sal, recomendados éstos últimos a pacientes hipertensos. El consumo de estos productos, puede elevar significativamente la cantidad de potasio<sup>204</sup>.

Continuando con el calcio, elemento más abundante en el organismo con funciones esqueléticas y reguladoras, puede verse alterado en el trasplante renal (TR), aumentando el riesgo de alteración mineral ósea, con afectación del metabolismo del calcio, el fósforo y la vitamina D, y su función relacionada con la hormona paratiroidea y el factor de crecimiento de fibroblastos 23. Estas alteraciones se relacionan con la hipercalcemia e hiperfosfatemia, que junto al tratamiento inmunosupresor indicado en estos pacientes, ocasionan modificaciones en la densidad ósea, provocando desmineralización. El manejo nutricional en este sentido es fundamental para la prevención de fracturas y otras complicaciones. La OMS recomienda un consumo de calcio de 1.000 mg/día en adultos de 19-50 años<sup>205-207</sup>. La enfermedad cardiovascular de aparición postrasplante podría estar relacionada con la aterosclerosis y la hipertrofia ventricular izquierda, lo está también con la calcificación vascular, muy presente en la enfermedad renal crónica, al depositarse sales de calcio en los tejidos vasculares<sup>207-209</sup>.

Es muy importante realizar un seguimiento médico periódico a estos pacientes, y así ajustar el régimen terapéutico y las recomendaciones nutricionales más oportunas, como por ejemplo el control de los lácteos: leche baja en grasas, queso y yogur, u otros alimentos indicados por el médico y nutricionista ricos en calcio o incluso algunos suplementos<sup>210</sup>. La elevación de los niveles de la hormona paratiroidea, debido al hiperparatiroidismo mantenido desde las fases pretrasplante, ocasiona hipercalcemia, favoreciendo dichas calcificaciones vasculares, y la desmineralización ósea. La reducción de la reabsorción tubular de fosfato en estas primeras fases postrasplante, tiene lugar en un alto porcentaje de pacientes, produciéndose hipofosfatemia y desmineralización ósea<sup>207,210</sup>.

El fósforo está presente en la mayoría de los alimentos, junto al calcio y la vitamina D, son fundamentales en el metabolismo óseo. El fósforo, está implicado en la formación de los huesos, en el equilibrio de ácido-base, y en la producción de energía. La estabilización de los niveles en sangre se logra gracias a la excreción a través de la orina cuando aumenta la concentración. El deterioro renal dificulta este proceso de eliminación. La hiperfosfatemia puede dar lugar a situaciones comprometidas como la osteodistrofia renal, calcificación cardiovascular y de tejidos blandos, e hipertiroidismo. Los niveles normales de fosfato para

el paciente renal según la La National Kidney Foundation es de 3,4-4,5 mg/dl<sup>212</sup>.

Las diferentes formas de obtención dietética son el fósforo orgánico de los alimentos de origen vegetal, con una biodisponibilidad del 20 a 40%; el orgánico procedente de la proteína animal con una biodisponibilidad del 40-60%; y el inorgánico cuya fuente son los aditivos y los alimentos procesados, con una biodisponibilidad del 100%. La ingesta de alimentos con fósforo con menor biodisponibilidad y sin aditivos de fosfato, los de origen animal en menor medida, y especialmente los de origen vegetal, son los más recomendados en una dieta nefrosaludable<sup>213</sup>. La tendencia a la hiperfosfatemia, junto a las posibles alteraciones tras el TR, se relacionan con la posibilidad de pérdida del injerto y mortalidad, adquiriendo gran importancia, la pronta estabilización de los niveles de fosfato<sup>214-216</sup>. Para ello es clave el asesoramiento nutricional y el manejo adecuado de los nutrientes, en el mantenimiento los niveles de fosfato en sangre de estos pacientes<sup>217</sup>.

Del mismo modo, la vitamina D, está implicada especialmente en el metabolismo mineral óseo, calcio-fósforo, activando la absorción del calcio en el intestino. La disminución de esta vitamina, puede dar lugar a la osteoporosis. También está relacionada con el equilibrio glucémico en la diabetes mellitus, el sistema inmune, la renoprotección, las infecciones,

la inflamación y la prevención del cáncer<sup>218</sup>. La elevada incidencia de insuficiencia de vitamina D tras el TR, puede verse exacerbada por la falta de exposición a la luz solar directa, indicado en muchas ocasiones, junto al tratamiento de esteroides, y el uso de protectores solares como medida preventiva al cáncer de piel. Este déficit se relaciona con una disminución en la función del injerto, el riesgo de padecer DM, infecciones, desmineralización ósea y neoplasias. La terapia inmunosupresora y los glucocorticoides elevan el catabolismo de la vitamina D, disminuyendo sus niveles, intensificando dichos riesgos. La OMS recomienda un consumo de vitamina D, de 15 mcg (600 UI) en adultos de 19-70 años, expresado en microgramos (mcg) y unidades internacionales (UI)<sup>219-221</sup>

Por otro lado, y dada su importancia en la dieta nefrosaludable, la fibra, definida como hidratos de carbono que no pueden ser digeridos, y lignina no absorbida ni degradada en el intestino, se encuentra mayoritariamente en las verduras, frutas, legumbres y los cereales integrales. Puede ser clasificada principalmente, a razón de su solubilidad en agua, aunque otras caracterizaciones como la capacidad de formar gel, la viscosidad o el índice de fermentación en el intestino, son también destacables<sup>222,223</sup>. El consumo de fibra reduce el riesgo de padecer obesidad, dislipemia y diabetes, reduciendo las toxinas urémicas, la inflamación y el estrés oxidativo, mejorando la viabilidad del injerto.

Algunas verduras, las frutas y ciertos productos derivados de la cebada y la avena, proporcionan fibra fermentable cuya acción desencadena el desarrollo de microorganismos probióticos en el intestino, que fomentan considerablemente la regulación microbiota e inmunológica, reduciendo el riesgo cardiovascular, la obesidad y el cáncer, tan importante en el PTR, La cantidad de fibra recomendada en la ingesta está en 25-35 gr./día<sup>223</sup>.

Otras sustancias esenciales para algunas funciones metabólicas son el hierro, la vitamina B12 y el folato. Su déficit o alteración puede perjudicar el transporte de oxígeno en la sangre<sup>224</sup>. La existencia de unos niveles de hemoglobina en sangre, inferiores a 12g/dL en mujeres y 133g/dL en hombres, se considera anemia, según lo establecido por la OMS. La causa más frecuente de anemia se relaciona principalmente con las carencias de hierro durante un espacio prolongado de tiempo, tanto desde el punto de vista de aporte nutricional deficiente, como desde las alteraciones que dificultan su absorción o facilitan la pérdida. El déficit de folatos, vitamina B12 y vitamina A, también está implicado en la anemia y su control nutricional es de suma importancia en el paciente trasplantado renal, se recomienda un consumo hierro en adultos de entre 19-50 años de 8 mg. en los hombres y de 18 mg. en las mujeres. En el caso de la vitamina B12, la recomendación es de 2,4 mcg. expresadas en microgramos (mcg) y con respecto a los folatos, es de 400 mcg DFE

expresadas en microgramos (mcg) de equivalentes dietéticos de folato (DFE, por su sigla en inglés)<sup>224-226</sup>.

La incidencia de falta de hierro es alta en las primeras fases tras el trasplante renal, está relacionada con la inviabilidad y pérdida del injerto, incluso con la muerte. Las causas más habituales de esta deficiencia son entre otras, la inflamación provocada postrasplante, que a nivel metabólico aumenta la acción de la hepcidina, provocando por un lado, una disminución de la biodisponibilidad del hierro, y por otro, la reducción en la captación de hierro dietético en el duodeno; la terapia farmacológica como los anticoagulantes, que pueden provocar pérdidas sanguíneas microscópicas gastrointestinales; los inhibidores de la bomba de protones, que provocarían un entorno gástrico con un pH más alto, que dificulta su absorción por los enterocitos; los inmunosupresores, al parecer estimulando la acción de la hepcidina, que disminuiría igualmente su absorción; por último, la posibilidad de neoplasias malignas, la pérdida de sangre durante la intervención quirúrgica del trasplante, y el aumento de la demanda de hierro por concentración de eritropoyetina postrasplante y recuperación renal, forman parte también de las posibles causas de déficit de hierro<sup>224-227</sup>.

Por otro lado, y dada la consideración de algunas dietas y su relación con los hábitos nutricionales saludables, es importante hacer un

recorrido por algunas de ellas, para conocer los efectos en el paciente renal trasplantado.

La dieta vegetariana/vegana, se caracterizan por no incluir alimentos de origen animal y en algunos casos incluso los alimentos catalogados como subgrupos animales. Los efectos beneficiosos propuestos en algunos estudios, sobre el papel que desarrollan las proteínas vegetales en comparación con las de origen animal, en relación a la tasa de filtración glomerular, la tensión arterial, la proteinuria y el daño tisular, sustentan las recomendaciones de la Fundación Nacional del Riñón, sobre la dieta vegetariana total o parcial en el paciente renal. Sin embargo, es muy importante el control de la cantidad de proteínas en la alimentación. Una alta ingesta, tanto de origen animal como vegetal, aceleraría la progresión de la enfermedad renal. En cualquier caso, la dieta vegetariana contiene menos proteínas que la dieta basada en carne, poniendo en valor sus propiedades antioxidantes, hipolipemiantes y cardioprotectoras, tan importante para el paciente renal<sup>228,229</sup>.

La ingesta de alimentos de origen vegetal, debe ser tomada en cuenta en la prevención de la hiperpotasemia, pues existen alimentos de esta naturaleza con alto contenido en potasio, como algunas legumbres, semillas, frutas y verduras

Si bien es cierto, esta dieta debe ser bien programada desde el punto de vista nutricional, pues pueden presentarse algunos inconvenientes en el paciente trasplantado renal, como el alto contenido de potasio en algunos alimentos vegetales, pudiendo provocar hiperpotasemia, así como, la disminución de vitamina B12, dado que solamente los huevos y lácteos la contienen.

Aunque el contenido de hierro en las dietas vegetarianas puede ser similar a las no basadas en vegetales, la biodisponibilidad de hierro es menor en aquellas, pudiendo desencadenar una reducción en la absorción de hierro con la consiguiente deficiencia sanguínea. Aquellos pacientes trasplantados con anemia o con posibilidades de padecerla, y tengan adherencia a esta dieta, merecen especial atención y un control de los niveles séricos, al menos dos veces al año<sup>230</sup>.

Por otro lado, los hábitos nutricionales saludables junto a estilos de vida sanos, como el ejercicio físico y la reducción de tóxicos, entre otros, podría explicar en parte los efectos beneficiosos de la dieta vegetariana, y no solo el hecho de eliminar los alimentos de origen animal. Es necesaria más investigación sobre la dieta en pacientes trasplantados<sup>231</sup>.

Otro método que ha cobrado especial relevancia en los últimos años, es la restricción energética (ayuno), siendo recomendado en la obesidad y en algunos trastornos metabólicos. El objetivo, no es tanto el tipo de

alimentos, sino más bien, el horario de las comidas, donde se combinan periodos de ayuno y de alimentación. Existen diferentes tipos o metodologías en su aplicación, aunque cabe destacar el método 16/8, con 16 horas de ayuno y 8 horas de ingesta al día, y el 5:2 con 5 días de dieta normal alternada con 2 días con restricción e la ingesta calórica, no más de 500 Kcal. /día<sup>232</sup>.

El objetivo es utilizar la energía que se ha ido almacenando, una vez agotadas las reservas de glucosa. Los triglicéridos se descomponen en ácidos grasos y glicerol, para la producción de energía, aportando además beneficios en la regulación celular<sup>233,234</sup>.

Existe relación directa del ayuno con la pérdida de peso y grasa corporal, ectópica y visceral, y con la disminución de la resistencia a la insulina, el tamaño de los adipocitos y la mejora de la flexibilidad metabólica. Debido a que el equilibrio de la glucosa se ve alterado en más del 75% tras el TR, y existe una alta prevalencia de enfermedad metabólica y riesgo de fracaso del injerto, este método de alimentación puede llegar a ser considerado<sup>232,234</sup>.

Aunque no existen datos concluyentes de evolución negativa en la salud y la estabilidad del paciente renal trasplantado, durante la sucesión de fases de ayuno y no ayuno, hay que destacar la importancia y control, de las necesidades dietéticas y el estado nutricional general de estos

pacientes antes de plantear esta dieta. Sin embargo, estudios llevados a cabo durante la celebración religiosa del Ramadán, con periodos de ayuno a lo largo de 30 días, e ingesta por la noche, no evidencian de forma contundente, daño renal o compromiso para injerto. Si bien es cierto, el corto espacio de tiempo y la reducida muestra, suponen limitaciones que hacen necesarios estudios más avanzados que superen estas limitaciones, y por tanto aporten mayor valor a los resultados<sup>235</sup>.

Otro método nutricional es el basado en la reducción de carbohidratos para crear un estado de cetosis. Se trata de la dieta cetogénica, que aporta la energía fundamentalmente a partir de las grasas, consiguiendo a corto plazo una reducción significativa del peso. La composición en esta dieta supone un aporte del 70% de calorías procedente de las grasas, en torno a un 10% de los carbohidratos y un 20% de las proteínas. Las recomendaciones del Departamento de Agricultura de USA, con respecto a las cantidades de macronutrientes en una alimentación equilibrada son, el 45-65% de carbohidratos, 20-35% de grasas y 10-35% de proteínas<sup>180</sup>.

Esta dieta podría tener consecuencias beneficiosas en la obesidad, la DM, los niveles de colesterol, la disminución de la inflamación y el desarrollo de quistes renales, esto último posiblemente relacionado con la atenuación del proceso de síntesis celular, adaptativa a la restricción energética. Aunque no se describen de forma contundente, efectos

negativos a corto plazo en el PRT que se adhiere a esta dieta, el hecho de verse aumentado el consumo de proteínas, podría tener efecto anómalo en la función renal a largo plazo. Por otro lado, dificultan la adherencia continuada a largo plazo a este método nutricional, una nutrición mas rutinaria, la aparición de halitosis y estreñimiento y el aumento de los costes<sup>180,236</sup>.

La dieta mediterránea es reconocida por los efectos beneficiosos de los productos que la conforman, junto a los hábitos de vida saludables propios de esta zona geográfica. El consumo de aceite de oliva virgen extra, con su aporte de ácidos grasos insaturados, junto a otros alimentos como el pescado graso, las legumbres, las verduras, los cereales integrales, los frutos secos, los lácteos con disminución de grasas, la fibra, la carne de ave, y la reducción en el consumo de dulces y carnes rojas, desempeña un papel considerable en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas de aparición tras el trasplante renal, como la DM, la HTA y el síndrome metabólico, y en la disminución del riesgo cardiovascular. La adherencia a esta dieta, posibilita un efecto protector frente al avance de la ERC, la mortalidad de estos pacientes, y la estabilidad del injerto en el paciente renal trasplantado, disminuyendo la aparición de hiperlipemia, arteriosclerosis, disfunción endotelial, la resistencia a la insulina, rigidez arterial, el estrés oxidativo, la acidosis, la

hiperglucemia y la HTA, mejorando del equilibrio ácido base y la hemodinámica glomerular, tan importante en el PRT<sup>179,180,237</sup>.

La dieta DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) se sustenta principalmente en la restricción del sodio, cuyo objetivo es la disminución y control de la tensión arterial en pacientes hipertensos o con posibilidades de serlo, reduciendo así las posibilidades de alteraciones renales, mejorando la función del injerto, y por tanto la supervivencia tras el trasplante renal. Los alimentos bajos en sodio, y ricos en potasio, calcio y magnesio, se incluyen en esta dieta por su efecto estabilizador de la tensión arterial. Las recomendaciones de estilos de vida saludables junto al consumo de alimentos con alto contenido vegetal, frutas, fibra y productos lácteos con bajos en grasa, así como cereales integrales, pescado, carnes magras y frutos secos, son planteados también en esta dieta. Sin embargo, las carnes rojas, las grasas saturadas y trans, los dulces y las bebidas azucaradas, se eliminan o su consumo es limitado<sup>232,233</sup>.

## DISCUSIÓN

En nuestro trabajo hemos analizado a 282 pacientes trasplantados renales para determinar las causas y consecuencias de la obesidad y su prevalencia, encontrando una elevada prevalencia de pacientes sobrepeso que se incrementa desde el primer al quinto año postrasplante. Como hemos podido observar se produce un importante incremento del peso y del IMC tras el trasplante renal (Imagen 1 y 2), esto representa un grave problema ya que la obesidad tras el trasplante renal es un importante factor de riesgo tanto para la supervivencia del injerto como para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, hipertensión diabetes y dislipemias, y además representa un causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes<sup>238,239</sup>.

No obstante el impacto de la obesidad en la supervivencia del injerto resulta controvertido<sup>240,241</sup>, son varios los estudios que han demostrado que la obesidad no tiene impacto en el resultado del injerto, a pesar de tener mayores tasas de complicaciones quirúrgicas<sup>240, 242</sup>, o un impacto negativo en la supervivencia del injerto<sup>243-246</sup>. En nuestra opinión estos estudios pueden presentar algún tipo de sesgo, lo que explicaría esos resultados, fundamentalmente el fallo metodológico consistiría usar el IMC clasificado según la OMS en lugar de considerar el IMC como una variable continua. Por esta razón, nuestro objetivo principal fue investigar

la zona media del IMC (es decir, pacientes con un IMC que oscila entre 18.5 y 30 kg / m<sup>2</sup>), excluyendo a todos los pacientes con IMC <18.5 (bajo peso) e IMC > 30 (obeso). Luego, evaluamos si el IMC, expresado como un valor continuo, era un factor de riesgo dentro de las categorías. Por lo tanto, hemos demostrado que el IMC se correlaciona significativamente con la nefropatía crónica y la función retrasada del injerto, incluidos los pacientes dentro de la misma categoría de IMC (tanto para peso normal como para sobrepeso).

También describimos análisis univariante y multivariante con la asociación entre el resultado negativo del injerto y la edad, el sexo, el IMC, la función retardada del injerto, nefropatía crónica, rechazo agudo, hipertensión y diabetes. Además, en el análisis multivariado con valores continuos de IMC, fue evidente que el IMC se correlaciona significativamente con un mal resultado del injerto e independientemente de las covariables la función retardada del injerto, nefropatía crónica, factores bien conocidos para un mal resultado del trasplante renal<sup>247-249</sup>.

El aumento de peso después del trasplante es muy común, según varios autores, ocurre de forma habitual<sup>250,251</sup>. Además, en estos estudios se muestra, un aumento de peso > 20% en el primer año y 10% en el segundo año, aumento que se relacionó con una disminución de la supervivencia del paciente. Este hallazgo ha sido confirmado por un

estudio multicéntrico realizado en los Países Bajos, con hallazgos donde el IMC posterior al trasplante a 1 año y el incremento del mismo, posterior al trasplante, se asociaron más fuertemente con la muerte o pérdida del injerto en comparación con el IMC previo al trasplante<sup>252</sup>. Esta situación representa un problema importante para la gestión y la labor clínica, dadas las consecuencias potenciales y la posterior dificultad en la consecución de peso normal<sup>253-254</sup>. En nuestro estudio la ganancia de peso al año fue del 11 % y del 20% a los 5 años, hemos encontrado similitudes con otros estudios donde la ganancia de peso a 5 años fue del 10.9 % durante el primer año y el 15.3 % a los 5 años<sup>255,256</sup>. La etiopatogenia de la obesidad en el trasplante renal es multifactorial y muchas de las variables que afectan en el trasplante renal son similares a los que afectan a la población en general (por ejemplo, los factores genéticos y ambientales y el estilo de vida sedentario)<sup>257,258</sup>. Otros factores más específicamente relacionados con el trasplante son la resolución del estado urémico, el estado general del paciente, y la terapia inmunosupresora<sup>259,260</sup>. Los efectos de los esteroides son un factor clave para promover la ganancia de peso debido a sus efectos metabólicos, redistribución de grasa corporal, retención de agua, y en particular, el aumento del apetito<sup>261,262</sup>. En este estudio se puede observar que los cuatros grupos de inmunosupresores aplicados durante los 5 años contenían dosis de esteroides y todos produjeron un considerable

aumento de peso observable durante los 5 años de seguimiento.

La prevención del aumento de peso después del trasplante esta basado en el equipo multidisciplinario con el apoyo psicológico dirigido a corregir los hábitos alimenticios. Se necesitan estudios para evaluar cómo los nuevos agentes inmunosupresores, las estrategias de minimización de esteroides o los protocolos sin esteroides afectarán a los resultados posteriores al trasplante en la población obesa. Algunos pacientes ya han optado por la cirugía bariátrica, aunque la experiencia todavía se limita a un pequeño número de casos, los resultados parecen ser prometedores<sup>247,263</sup>. En estos estudios se observa una pérdida de peso significativa y una mejora en las comorbilidades sin un rechazo o disfunción grave del injerto. Sin embargo, a modo de advertencia, estos autores señalan que existe un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas en pacientes trasplantados en comparación con la población general.

El principal hallazgo del presente estudio es que en los pacientes trasplantados renales la DMO es baja y se asocia negativamente con el recambio óseo. Se ha evaluado la DMO mediante DXA en una población de pacientes trasplantados renales y se observa que las puntuaciones T medianas (que expresan la DE en relación con los sujetos de control emparejados por edad y sexo) estaban por debajo de cero en todos las

áreas esqueléticas medidas tanto a los 12 como a los 24 meses tras el trasplante.

Esto confirma que la enfermedad mineral ósea asociada en la ERC (EMO-ERC) se manifiesta por las alteraciones en el remodelado, fragilidad ósea y calcificaciones vasculares o de tejidos blandos<sup>264-266</sup>. Aplicando los criterios de la OMS, la osteopenia y la osteoporosis en nuestros pacientes estaban presentes de media en el 48,% y el 27% de la población de nuestro estudio respectivamente, lo que muestra una elevada prevalencia de la fragilidad ósea y un empeoramiento de esta, al menos, durante los 24 meses postrasplante. Estas tasas de prevalencia se corresponden con los datos reportados en estudios similares<sup>267</sup>.

Estudios recientes mostraron que el 70% de los pacientes tenían una baja DMO en cadera, en columna lumbar y en el radio al año del trasplante<sup>267</sup>; la edad media de la muestra, 32 años, es inferior a la nuestra, 44 años, lo que podría explicar esta diferencia moderada respecto a nuestros datos, del mismo modo que ocurre en otros estudios que también muestran un menor porcentaje de pacientes con baja DMO<sup>268,269</sup>, si bien no en todos los casos la edad de la muestra es inferior a la nuestra y no se hizo en lo periodos en meses de nuestro estudio<sup>270</sup>.

En referencia a las áreas medidas, nuestros resultados muestran porcentajes similares de pacientes con baja DMO tanto en columna

lumbar como en fémur proximal, con cifras en torno al 65%, si bien difieren en cuanto a los porcentajes de osteopenia y osteoporosis, siendo mayor el de osteoporosis en columna lumbar a los 24 meses (30%) y el de osteopenia en fémur (50%). En un estudio reciente llevado a cabo por Unal et al.<sup>269</sup> se hallaron porcentajes algo superiores de osteoporosis y osteopenia lumbar, 43% en ambos casos, en el mismo intervalo de tiempo 24 meses.

En cuanto a la DMO en radio-distal, los porcentajes de pacientes con osteopenia y osteoporosis, tanto a los 12 meses como a los 24, son superiores a los de columna lumbar y fémur incrementándose de forma importante. Si embargo, a diferencia de ellos, se aprecia una ligera mejoría, 3.5%, en la proporción de pacientes con osteoporosis radial de los 12 a los 24 meses del trasplante. Esto puede ser debido a que el extremo distal del radio está compuesto por hueso trabecular cubierto por una fina cortical; el hueso trabecular es metabólicamente más activo que el cortical por lo que las anomalías bioquímicas afectan en mayor medida a los huesos en los que predomina el componente trabecular; esto podría explicar que se localice mucho más frecuentemente la baja DMO en fémur, vértebras y radio tras el trasplante. En nuestro estudio, en torno al 36.8% de los pacientes presenta osteoporosis en el radio a los 12 meses tras el trasplante y un incremento de la osteopenia de 44.85 a 54.65%;

esta cifra es superior a la encontrada por Ugur et al.<sup>271</sup> en el que a los 2,5 años de media tras el trasplante, el 52% de los pacientes presentaban osteopenia/osteoporosis.

La osteoporosis y la osteopenia son una grave complicación en los pacientes trasplantados renales y afecta al 50% y 80% de todos los receptores de riñón, como consecuencia de ello, entre un 11% y un 40% que sufren fracturas patológicas. Aunque se ha demostrado que la pérdida ósea es más elevada dentro de los primeros 6 a 18 meses después del trasplante renal<sup>272,273</sup>, en nuestra muestra se ha encontrado una pérdida continua de masa ósea, lo que hace aumentar el riesgo de fracturas, hecho que se ve agravado por la edad avanzada, la deficiencia de calcio en la dieta, la deficiencia de vitamina D, la inactividad física, y el problema añadido de la dislipemia y alto peso corporal. En cuanto al género, no se han encontrado diferencias entre hombres y mujeres presentando porcentajes similares de osteopenia y osteoporosis, con valores un poco mas altos de osteopenia en las mujeres en la zona cubital. De nuevo, los estudios hasta la fecha muestran datos contradictorios al respecto, algunos autores han encontrado diferencias significativas la DMO femoral y la pertenencia al sexo femenino, revelando que el porcentaje de osteoporosis tras el trasplante renal es significativamente menor en los hombres (7,8%) que en las mujeres<sup>274</sup>.

En cuanto a los grupos de edad, como se esperaba, los pacientes mayores tenían una DMO más baja, ya que el envejecimiento está relacionado con la pérdida ósea. Así, tanto a los 12 como a los 24 meses tras el trasplante el porcentaje más elevado de pacientes con baja DMO se halló en el grupo de mayor edad. Nuestros datos coinciden con los de varios estudios, donde tras analizar cerca de 300 trasplantados renales agrupados en menores de 45 años y mayores de esta edad, halló una media más baja de DMO en fémur en las mujeres pertenecientes al grupo de mayor edad<sup>275</sup>. De igual modo, otros estudio<sup>270-276</sup> hallaron una correlación significativa entre el descenso de la DMO y el aumento de la edad de los pacientes, al igual que también se muestra la edad avanzada como factor de riesgo para una disminución de la DMO.

Son numerosos los estudios que muestran el peso e índice de masa corporal (IMC) bajo como factor de riesgo para la osteoporosis en la población general<sup>277-279</sup>. Si bien varios estudios cuestionan esta relación y consideran que un IMC superior a 30kg/m<sup>2</sup> no confiere más protección frente a la osteoporosis que un IMC comprendido entre 25-29,9kg/m<sup>2</sup>, e incluso que un IMC mayor de 40kg/m<sup>2</sup> se asocia con un incremento de la prevalencia de osteoporosis<sup>280</sup>. En nuestro estudio no se han encontrado hallazgos significativos sobre el IMC. Otro hallazgo característico es la presencia de calcificaciones cardiovasculares y valvulares así como la

estenosis de aorta, en estudio la prevalencia fue del 11.3% tras el trasplante y del 0.5% aunque como podemos observar la incidencia es muy alta, nuestros datos coinciden con otro estudio donde la prevalencia informada anteriormente de CV determinada por radiografías simples en la ERC en estadio 5D osciló entre el 57% y el 81%, que son comparables a las del presente estudio<sup>281,282</sup>. Sin embargo, con una duración de seguimiento más larga hasta 3-4 años después trasplante, con una mejora de la función renal y del metabolismo mineral se produce un atenuación en la tasa de progresión de la calcificaciones vasculares en los receptores de trasplante renal<sup>283,284</sup>.

Una cuestión importante que se abre ante todo esto es, ¿cómo mejorar el metabolismo mineral en estos pacientes?, ¿cómo mejorar las dislipemias y la obesidad aparte claro está del método farmacológico?. Proponemos algunas recomendaciones encaminadas a incrementar la promoción de la actividad física en los pacientes trasplantados renales. En primer lugar, sería necesario evaluar el estado clínico de los pacientes para adaptar el ejercicio a sus necesidades, capacidades y recursos. Los profesionales de la salud asesorarían a los pacientes de acuerdo con las recomendaciones; proporcionarían guías sobre actividad física; pondrían a los pacientes en contacto con fisioterapeutas, instalaciones para realizar ejercicio u otros proveedores externos para aumentar la actividad física.

Este enfoque personalizado es necesario para abordar preocupaciones clínicas de los pacientes, así como consideraciones personales y valores culturales de éstos.

Conviene señalar además que algunos receptores de riñón tienen comorbilidades que desafían su capacidad para hacer ejercicio. Desafortunadamente, hay muy poca investigación sobre los efectos del ejercicio en los receptores de trasplantes con múltiples enfermedades crónicas. No obstante existe un consenso general de que las personas con afecciones crónicas específicas como enfermedades cardíacas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y artritis son capaces de hacer ejercicio y beneficiarse de la participación, según estos estudios incluso los adultos mayores con problemas de salud crónicos pueden realizar actividades de baja intensidad<sup>285</sup>. El ejercicio tiene una variedad de beneficios para la salud de la población en general, incluyendo mejora de las actividades de la vida diaria, reducción del riesgo cardiovascular e inflamación crónica. Sin embargo, hay muchos otros factores que necesitan consideración, como los efectos de la inmunosupresión, la alteración de la composición corporal, lo que significa que el ejercicio debe comenzar siendo moderado.

Los programas de entrenamiento que combina ejercicios aeróbicos y resistencia de al menos 12 semanas de duración son eficaces para

aumentar la masa muscular magra; sin embargo, se observan pocas mejoras en la masa grasa y el peso corporal general y el IMC. Incluso cuando se ha incorporado el asesoramiento dietético a los programas, no se han observado beneficios adicionales<sup>286</sup>. En cambio muchos estudios insisten que el mejor ejercicio para estimular la remodelación ósea del hueso es el ejercicio de carga<sup>287-288</sup>, estos trabajos recomiendan trabajar aquellos grupos musculares que con mas frecuencia se usan en las actividades de la vida diaria con una frecuencia de dos a tres veces por semana realizando lentamente las repeticiones. Esta lentitud en las repeticiones es necesaria para fortalecer el sistema musculoesquelético, ya que el déficit de movilidad y la baja fuerza muscular de estos pacientes, ocasiona una disminución de la DMO<sup>289,290</sup>. Basado en la teoría Mechanostat que fue desarrollada por Harold Frost, la deformación local de la carga mecánica estimula las células óseas y da como resultado la adaptación ósea (los tejidos óseos se adaptan a la tensión aplicada sobre ellos)<sup>290,291</sup>. Sin duda alguna, los huesos están sujetos a dos fuentes de carga, incluida la fuerza de reacción del suelo y la fuerza muscular<sup>291</sup>. Según los resultados de varios estudios, los efectos de la fuerza muscular son más importantes y efectivos que la fuerza de la gravedad<sup>292</sup>. Por lo tanto, el entrenamiento de resistencia con pesas influye en la densidad mineral ósea de los huesos largos, ya que involucra la actividad de varios grupos musculares. En definitiva, los ejercicios aeróbicos con carga son

los más efectivos para aumentar la DMO fortaleciendo los músculos que rodean las articulaciones de la cadera y también los extensores y flexores de la espalda<sup>287</sup>.

## **CAPITULO VIII**

# **CONCLUSIONES**

## **CAPITULO VIII: CONCLUSIONES.**

1º. Hay una elevada prevalencia sobrepeso y obesidad tras el trasplante especialmente durante el primer año. Se ha evaluado, el IMC como un valor continuo en lugar de uno categórico. Por lo tanto, sugerimos que la elevación del IMC, sin variación categórica, puede representar un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto. Al año los pacientes ganan una media de 6,6 Kg de peso y una media de 2,5 Kg/m<sup>2</sup> en su IMC.

2º. Las alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes trasplantados renales, se manifiestan con una alta prevalencia de osteopenia y osteoporosis, así como la presencia de calcificaciones vasculares y valvulares.

3º Una DMO baja se correlaciona negativamente con el recambio óseo prediciendo fracturas. Se recomienda al igual que en otros estudios, realizar programas de entrenamiento que combinen ejercicios aeróbicos y resistencia física ya que producen aumentos en la DMO de entre el 1 al 2,8% según la actividad realizada y el tiempo de intervención, demostrando ser osteogénicos y restauradores de la DMO hacia los niveles previos al trasplante, a pesar de continuar con inmunosupresión y con glucocorticoides.

4º El tratamiento para la obesidad en el trasplante renal debe incluir tratamiento dietético, ejercicio físico adecuado, y la minimización de las dosis de esteroides.

5º Todo plan de alimentación saludable para el paciente renal trasplantado, debe gestionar adecuadamente, las proteínas, las grasas y los carbohidratos, así como, otros micronutrientes y sustancias relevantes, como el sodio, potasio, calcio, fósforo, vitamina D, hierro, vitamina B12, y folatos, siguiendo las recomendaciones diarias establecidas.

6º Las recomendaciones de estilos de vida saludables y el consumo de alimentos establecidos en dietas, como la mediterránea y DASH, con alto contenido en vegetales, frutas, fibra y así como, aceite de oliva virgen extra, productos lácteos bajos en grasa, cereales integrales, pescado, carnes magras y frutos secos, constiuyen un elemento favorecedor para la calidad de vida del paciente renal trasplantado y la viabilidad del injerto.

## BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFÍA

1. Otero A, Gayoso P, Garcia F, de Francisco AL; EPIRCE study group. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician Population: results of the pilot Spanish Epirce study. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):16-9.
2. SEDEN: La Enfermedad Renal Crónica (ERC) en España 2022. Fecha de acceso 29 Junio de 2022. URL disponible en: <https://www.seden.org/documentos/la-enfermedad-renal-cronica-erc-en-espana-2022>
3. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:287-96.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39,1-266.
5. Levin A. The advantage of a uniform terminology and staging system for chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2003;18,:1446-51.
6. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after

myocardial infarction. N Engl J Med 2004, 351(13):1285–95.

7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004, 351(13):1296–1305.

8. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. Kidney Int 2011, 79(12):1331–40.

9. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. Kidney Int 2011, 80(1):93–104.

10. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int 2011, 80(1):17–28.

11. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013, 158(11):825–30.
12. Josephson MA, Perazella MA, Choi MJ. American Society of Nephrology Quiz and Questionnaire 2014: Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015.
13. Lin J, Judd S, Le A, Ard J, Newsome BB, Howard G. et al. Associations of dietary fat with albuminuria and kidney dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:897–904.
14. Luczak M, Formanowicz D, Pawliczak E, Wanic-Kossowska M, Wykretowicz A, Figlerowicz M. Chronic kidney disease-related atherosclerosis - proteomic studies of blood plasma. *Proteome Sci*. 2011;9-25.

15. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014;34(3):302-16.
16. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: One size for all ages? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3):846-53.
17. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am*. 2005;89(3):457-73.
18. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):920-29.
19. Liem, Y.S., Bosch, J.L., Arends, L.R. et al, Quality of life assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health*. 2007;10:390–97.
20. Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients 2010 data report. *Am J Transplant*. 2012;12:1–156.

21. Textor S, Taler S. Expanding criteria for living kidney donors: what are the limits?. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008;22:187–191.

22 Ohashi Y, Thomas G, Nurko S. et al. Association of metabolic syndrome with kidney function and histology in living kidney donors. *Am J Transplant*. 2013;13:2342–51.

23. Doshi M.D. Not seeing does not equal absent acceptance of live kidney donors with metabolic syndrome. *Am J Transplant*. 2013;13:2241–42

24 Hernandez D, Alvarez A, Armas A. et al. Metabolic syndrome and live kidney donor: is this syndrome a contraindication to donation?. *Nefrologia*. 2009;29:20–29.

25. Ministerio De Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Comunicado de prensa, Datos 2014, 2014;1-6

26. Jeon HG, Lee S.R, Joo DJ. et al. Predictors of kidney volume change and delayed kidney function recovery after donor nephrectomy. *J Urol*. 2010;184:1057–63.

27 Rule AD, Semret MH, Amer H. et al. Association of kidney function and metabolic risk factors with density of glomeruli on renal biopsy samples from living donors. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:282–90.

28. Han WK, Yang SC. Video-assisted minilaparotomy surgery for living donor nephrectomy. in: C.T. Frantzides, M.A. Carlson (Eds.) Video atlas of advanced minimally invasive surgery. Elsevier, Philadelphia, Pa; 2012.

29. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007;298: 2038-47.

30. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. BMC Public Health 2008; 8: 117-22.

31. Kahan BD. The era of cyclosporin: twenty years forward, twenty years back. Transplant Proc 2004;36: 5S-6S.

32. O'Connor KJ, Delmonico FL. Increasing the supply of kidneys for transplantation. Semin Dial 2005;18: 460-62.

33. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. Am J Transplant 2004;4:378-83.

34. Kauffman HM, McBride MA, Cors CS, et al. Early mortality rates in

older kidney recipients with comorbid risk factors. Transplantation 2007;83:404-10.

35. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, et al. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: Results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. Transplantation 2007;83: 1069-74.

36. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment J Am Board Fam Med 2009;22: 574-81.

37. Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. Am J Physiol Renal Physiol 2004;286: 1005-11.

38. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. J Am Soc Nephrol 2007;18: 1637-47.

39. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF- 23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. Kidney Int 2004;65: 1943-46.

40. Emmett M. What does serum fibroblast growth factor 23 do in hemodialysis patients? Kidney Int. 2008; 73: 3-5.

41. Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamina D. J Am Soc Nephrol 2006;17: 1305-1315.

42. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29: 155-192.

43. van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, van Hooff JP. Relation between steroid dose, body composition and physical activity in renal transplant patients. *Transplantation* 2000; 69(8):1591-98.

44. Cox-Reijven PL, Kooman JP, Soeters PB, van der Sande FM, Leunissen KM. Role of bioimpedance spectroscopy in assessment of body water compartments in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4):832-38.

45. Isiklar I, Akin O, Demirag A, Niron EA. Effects of renal transplantation on body composition. *Transplant Proc* 1998; 30(3):831-32.

46. Ulivieri FM, Piodi LP, Aroldi A, Cesana BM. Effect of kidney transplantation on bone mass and body composition in males. *Transplantation* 2002; 73(4):612-15.

47. Kayacan SM, Yildiz A, Kazancioglu R, Sahin S, Sever MS, Ark E. The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. Clin Transplant 2003; 17(1):63-68.

48. Painter PL, Topp KS, Krasnoff JB, Adey D, Strasner A, Tomlanovich S, Stock P. Health-related fitness and quality of life following steroid withdrawal in renal transplant recipients. Kidney Int 2003; 63(6):2309-2316.

49. Painter PL, Hector L, Ray K, Lynes L, Dibble S, Paul SM, Tomlanovich S, Ascher NL. A randomized trial of exercise training after renal transplantation. Transplantation 2002; 74(1):42-48.

50. Steiger U, Lippuner K, Jensen EX, Montandon A, Jaeger P, Horber FF. Body composition and fuel metabolism after kidney grafting. Eur J Clin Invest 1995; 25(11):809-816.

51. van den Ham ECH, Kooman JP, Christiaans ML, van Hooff JP. The influence of early steroid withdrawal on body composition and bone mineral density in renal transplantation patients. Transpl Int 2003; 16(2):82-87.

52. Rocco MV, Paranandi L, Burrowes JD, Cockram DB, Dwyer JT, Kusek JW, et al. Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline. Hemodialysis. Am J Kidney Dis 2002; 39(2):245-256.

53. El Haggan W, Vendrely B, Chauveau P, Barthe N, Castaing F, Berger F, et al. Early evolution of nutritional status and body composition after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(3):629-637.

54. Watts K, Jones TW, Davis EA, Green D. Exercise training in obese children and adolescents: current concepts. *Sports Med* 2005; 35(5):375-392.

55. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133(2):92-103.

56. Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res* 2004; 12(5):789-798.

57. Painter PL, Luetkemeier MJ, Moore GE, Dibble SL, Green GA, Myll JO, Carlson LL. Health-related fitness and quality of life in organ transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64(12):1795-1800.

58. Johansen KL, Chertow GM, Ng AV, Mulligan K, Carey S, Schoenfeld PY, Kent-Braun JA. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int* 2000; 57(6):2564-2570.

59. Majchrzak KM, Pupim LB, Chen K, Martin CJ, Gaffney S, Greene JH, Ikizler TA. Physical activity patterns in chronic hemodialysis patients: comparison of dialysis and nondialysis days. *J Ren Nutr* 2005; 15(2):217-224.

60. Moons P, Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Squifflet JP, Margodt D, Mullens M, Thevissen I, de Geest S. Health-related quality of life and symptom experience in tacrolimus-based regimens after renal transplantation: a multicentre study. *Transpl Int* 2003; 16(9):653-664.

61. Hernández D, Castro-de la Nuez P, Muriel A. et al. Mortality on a renal transplantation waiting list. *Nefrologia*. 2015;35(1):18-27.

62. Sheean P, Liang H, Schiffer L. Et al. Assessing the prevalence of compromised bone health among overweight and obese African-American breast cancer survivors: a case-control study. *J Cancer Surviv*. 2015 Mar 29.

63. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int*. 2000;57(1):307-313.

64. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2002; Jun;75(6):978-985.

65. Elmer PJ, Brown JB, Nichols GA, Oster G. Effects of weight gain on medical care costs. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(11):1365-1373.

66. Elmer PJ, Brown JB, Nichols GA, Oster G. Effects of weight gain on medical care costs. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(11):1365-1373..

67. Pischon T, Sharma AM. Obesity as a risk factor in renal transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* Jan 2001;16(1):14-17.

68. Pulgar EV, Ibarra-Ramírez F, Figueroa-Núñez B, et al. Macronutrient consumption and lifestyle in patients whose received transplant of kidney in The Mexican Institute For Social Security. *Nutr Hosp.* 2010;25(1):107-112.

69. Gaziano JM. Fifth phase of the epidemiologic transition: The age of

obesity and inactivity. JAMA. Jan 2010;303(3):275-276.

70. Cashion AK, Sanchez ZV, Cowan PA, Hathaway DK, Costello AL, Gaber AO. Changes in weight during the first year after kidney transplantation. Prog In Transplant. 2007;17(1):40-47.

71. El-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. Transplantation. May 2004;77(9):1381-1385.

72. Weil S. Nutrition in the Kidney Transplant Recipient. In: Danovitch GM, ed. Handbook of Kidney Transplantation. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

73. Patel MG. The effect of dietary intervention on weight gains after renal transplantation. J Ren Nutr. Jul 1998;8(3):137-141.

74. Cashion AK, Sanchez ZV, Cowan PA, Hathaway DK, Costello AL, Gaber AO. Changes in weight during the first year after kidney transplantation. Prog In Transplant. 2007;17(1):40-47.

75. Bellinghieri G, Bernardi A, Piva M, et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. J Ren Nutr. 2009;19(1):105-110.

76. Guida B, Trio R, Laccetti R, et al. Role of dietary intervention on

metabolic abnormalities and nutritional status after renal transplantation.

Nephrol, Dial, Transplant. 2007;22(11):3304-3310.

77. Zakliczynski M, Spiechowicz U, Krynicka A, et al. Fluctuations of exercise capacity in patients after kidney transplantation. Transplant Proc. Jan-Feb 2009;41(1):184-187.

78. Jaber JJ, Feustel PJ, Elbahloul O, Conti AD, Gallichio MH, Conti DJ. Early steroid withdrawal therapy in renal transplant recipients: a steroid-free sirolimus and CellCeptbased calcineurin inhibitor-minimization protocol. Clin Transplant. Jan-Feb 2007;21(1):101-109.

79. Lin S, Cosgrove CJ. Perioperative management of immunosuppression. Surg Clin North Am. Oct 2006;86(5):1167-1183.

80. Martin KJ. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. Am J Kidney Dis 2004;43(3):558-65.

81. Brandenburg VM, V. The fate of bone after renal transplantation. JN journal of nephrology 2004;17(2):190-204.

82. Vautour LM. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population based study. Osteoporos Int 2004;15(2):160-7.

83. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Bone metabolism. Pharmacology. 5 ed. Churchill Livingstone; 2003. p. 446-54.

84. Lindsay R. Bone loss after cardiac transplantation. The New England journal of medicine 2004;350(8):751-4.

85. Evans R.M., et al. Osteoporosis management, Module 2. American Medical Association; 2004 Dec.

86. Young MF. Bone matrix proteins: their function, regulation, and relationship to osteoporosis. Osteoporos Int 2003;14 Suppl 3:S35-S42.

97. Eisen HJ. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. The New England journal of medicine 2003;349(9):847-58.

98. Kneissel M. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. Bone 2004;35(5):1144-56.

99. Neill US. You say estren, I say estrogen. Let's call the whole replacement off! The journal of clinical investigation 2006;116(9):2327-9.

100 Guichelaar MM. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. Liver transplantation 2006;12(9):1390-402.

101 Lorentzon M. Smoking in young men is associated with lower bone mineral density and reduced cortical thickness. The Journal of clinical

endocrinology & metabolismo 2006.

102. Laitinen K. Bone and the 'comforts of life'. *Ann Med* 1993;25(4):413-25.

103. Kristo C. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. *European journal of endocrinology* 2006;154(1):109-18.

104. Ueland T. Age-related changes in cortical bone content of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3, IGFBP-5, osteoprotegerin, and calcium in postmenopausal osteoporosis: a cross-sectional study. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism* 2003;88(3):1014-8.

105. Hjelmessaeth J. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced beta-cell damage. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(11):2311-5.

106. Findlay DM. Mechanisms of bone loss in rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology* 2005;15(4):232-40.

107. De Benedetti F. Impaired skeletal development in interleukin-6-

transgenic mice: A model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3551-63.

108. Karsdal MA, Martin TJ, Bollerslev J, Christiansen C., Henriksen K. Are nonresorbing osteoclasts sources of bone anabolic activity? *J Bone Miner Res.* In press 2006.

109. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Osteoporosis and chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007; 20: 423-430.

110. Miller PD. Diagnosis and treatment of osteoporosis in chronic renal disease. *Semin Nephrol* 2009; 29: 144-155.

111. Nam JH. Pamidronate and calcitriol trial for the prevention of early bone loss after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000;32(7):1876.

112. Fan SL. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 2000;57(2):684-90.

113. Huopio, J., Kröger, H., Honkanen, R., Saarikoski, S., Alhava, E. Risk factors for perimenopausal fractures: a prospective study. *Osteoporos. Int.* 2000;11:219–227.

114. Harris, S., Dawson-Hughes, B. Rates of change in bone mineral density of spine, heel, femoral neck and radius in healthy postmenopausal women. *Bone Miner. Res.* 1992;17:87–95.

115. Hannan, M.T., Felson, D.T., Dawson-Hughes, B., Tucker, K.L., Cupples, L.A., Wilson, P.W., Kiel, D.P. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham osteoporosis study. *J. Bone Miner. Res.* 2000;15:710–720.

116. Välimäki, M.J., Kinnunen, K., Tähtelä, R. et al, A prospective study of bone loss and turnover after cardiac transplantation (effect of calcium supplementation with or without calcitonin) . *Osteoporos Int.* 1999;10:128–136.

117. Canver, C.C., Heisey, D.M., Nichols, R.D. Acute renal failure requiring hemodialysis immediately after heart transplantation portends a poor outcome. *J Cardiovasc Surg.* 2000;41:203–206.

118. Link, T.M., Lotter, A., Beyer, F. et al, Changes in calcaneal trabecular cone structure after heart transplantation (an MR imaging study) . *Radiology.* 2000;217:855–863.

119. Bollerslev J, Marks SC Jr, Pockwinse S, Kassem M, Brixen K, Steiniche T, et al. Ultrastructural investigations of bone resorptive cells in two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Bone* 1993;14:865-869.

120. Szulc, P., Munoz, F., Claustrat, B. et al, Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men (the MINOS study) . J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:192–199.

121. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW.. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet 2005;365:1333-1346.

123. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010;87:4-14.

124. Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. Nat Rev Genet 2007;8:657-662.

125. Freathy RM, Timpson NJ, Lawlor DA, Pouta A, Ben-Shlomo Y, Ruukonen A, et al. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. Diabetes 2008;57:1419-1426.

126. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deybach C, Bourry E, Barrou B, Deray G. Drug-induced diabetes mellitus. Expert Opin Drug Saf 2005;4:1097-1109.

127. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and

in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-234.

128. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, et al. The evolving diabetes burden in the United States. Ann Intern Med 2004;140:945-950.

129. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, Davis CL, Kasiske BL, Larsen J, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. Am J Kidney Dis 2004;44:529-542.

130. Tyden G, Tollemar J, Bolinder J. Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. Clin Transplant 2000;14:505-508.

131. Boggi U, Vistoli F, Amorese G, Giannarelli R, Coppelli A, Mariotti R, et al. Long-term (5 years) efficacy and safety of pancreas transplantation alone in type 1 diabetic patients. Transplantation 2012;93:842-846.

132. Harlan DM, Kenyon NS, Korsgren O, Roep BO. Current advances and travails in islet transplantation. Diabetes 2009;58:2175-2184.

133. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-590.

134. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM.. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001;59:732-737.

135. Parekh J, Corley DA, Feng S. Diabetes, hypertension and hyperlipidemia: prevalence over time and impact on long-term survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:2181-2187.

136. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25:583-592.

137. Starzl TE, Marchioro TL, Rifkind D. Factors in Successful Renal Transplantation. *Surgery* 1964;56:296-318.

138. Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, .et al. Risk factors for cardiovascular events alter successful renal transplantation. *Transplantation* 2008;85:209-216.

139. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal

transplantation. N Engl J Med 2007;357:2562-2575.

140. Schiff J, Cole E, Cantarovich M.. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:374-384.

141. Polastri L, Galbiati F, Bertuzzi F, Fiorina P, Nano R, Gregori S, et al. Secretory defects induced by immunosuppressive agents on human pancreatic beta-cells. Acta Diabetol 2002;39:229-233.

142. Duijnhoven EM, Boots JM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, Van Hooff JP.. Influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: a prospective study. J Am Soc Nephrol 2001;12:583-588

143. Hjelmessaeth J, Hagen LT, Asberg A, Midtvedt K, Størset O, Halvorsen CE, et al. The impact of short-term ciclosporin A treatment on insulin secretion and insulin sensitivity in man. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1743-1749.

144. Øzbay LA, Møller N, Juhl C, Bjerre M, Carstens J, Rungby J., et al. Calcineurin inhibitors acutely improve insulin sensitivity without

affecting insulin secretion in healthy human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:536-545.

145. Oterdoom LH, de Vries AP, Gansevoort RT, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ, et al. Determinants of insulin resistance in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:29-35.

146. Bakar F, Keven K, Dogru B, Aktan F, Erturk S, Tuzuner A, et al. Low-density lipoprotein oxidizability and the alteration of its fatty acid content in renal transplant recipients treated with cyclosporine/tacrolimus. *Transplant Proc* 2009;41:1630-1633.

147. Tory R, Sachs-Barrable K, Goshko CB, Hill JS, Wasan KM.. Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations. *Transplantation* 2009;88:62-68.

148. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007;7:1506-1514.

149. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC.. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney

transplant recipients: meta-analysis and metaregression of randomised trial data. *BMJ* 2005;8:331-810.

150 Shihab FS, Waid TH, Conti DJ, Yang H, Holman MJ, Mulloy LC, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF Study. *Transplantation* 2008;85:1261-1269.

151 Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006;81:1234-1248.

152 Smith EM, Proud CG.. The tuberous sclerosis protein TSC2 is not required for the regulation of the mammalian target of rapamycin by amino acids and certain cellular stresses. *J Biol Chem* 2005;280:18717-18727.

153. Inoki K, Zhu T, Guan KL.. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell* 2003;115:577-590.

154. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS.. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1411-1418.

155. Batabyal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: consistent and equitable?. *Transplantation*. 2012 Oct 15;94(7):703-13.

156. Elsayed EF, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Salem D, Levey AS, et al. Waist-to-hip ratio and body mass index as risk factors for cardiovascular events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jul;52(1):49-57.

157. Potluri K, Hou S. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jul;56(1):143-56.

158. Segev DL, Simpkins CE, Thompson RE, Locke JE, Warren DS, Montgomery RA. Obesity impacts access to kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Feb;19(2):349-55.

159. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Feb;6(2):357-63.

160. Elster EA, Leeser DB, Morrisette C, Pepek JM, Quiko A, Hale DA, et al. Obesity following kidney transplantation and steroid avoidance immunosuppression. *Clin Transplant*. 2008 May-Jun;22(3):354-9.

161. Guida B, Trio R, Laccetti R, Nastasi A, Salvi E, Perrino NR, et al. Role of dietary intervention on metabolic abnormalities and nutritional status after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Nov;22(11):3304-10.

162. Packard DP, Milton JE, Shuler LA, Short RA, Tuttle KR. Implications of chronic kidney disease for dietary treatment in cardiovascular disease. *J Ren Nutr*. 2006 Jul;16(3):259-68.

163. Eckel RH. Clinical practice. nonsurgical management of obesity in adults. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1941-50.

164. Henness S, Perry CM. Orlistat: A review of its use in the management of obesity. *Drugs*. 2006;66(12):1625-56.

165. MacLaughlin HL, Cook SA, Kariyawasam D, Roseke M, van Niekerk M, Macdougall IC. Nonrandomized trial of weight loss with orlistat, nutrition education, diet, and exercise in obese patients with CKD: 2-year follow-up. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jan;55(1):69-76.

166. Bouldin MJ, Ross LA, Sumrall CD, Loustalot FV, Low AK, Land KK. The effect of obesity surgery on obesity comorbidity. *Am J Med Sci*. 2006 Apr;331(4):183-93.

167. Rodrigo E, de Cos MA, Sanchez B, Ruiz JC, Pinera C, Fernandez-Fresnedo G, et al. High initial blood levels of tacrolimus in overweight renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005 Apr;37(3):1453-4.

168. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, et al. Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007 Aug 23;357(8):741-52.

169. Oh CK, Lee BM, Kim H, Kim SI, Kim YS. Predicting the ideal serum creatinine of kidney transplant recipients by a simple formula based on the balance between metabolic demands of recipients and renal mass supply from donors. *Transplant Proc.* 2008;40:2307–2309.

170. Teplan V, Valkovsky I, Teplan V Jr, Stollova M, Vyhnanek F, Andel M. Nutritional consequences of renal transplantation. *J Ren Nutr* 2009; 19:95-100.

171. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: Prevention and treatment. *Transplantation Reviews* 2014 April 1;28(2):37-46.

172. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol* 2017;956:307-325.

173. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment. Transplant Rev (Orlando) 2014 -04;28(2):37-46.

174. Chan W, Bosch JA, Jones D, McTernan PG, Phillips AC, Borrows R. Obesity in kidney transplantation. J Ren Nutr 2014 -01;24(1):1-12.

175. Sgambat K, Amatya K, Moudgil A. Nutritional challenges across the spectrum of chronic kidney disease. Asian Journal of Pediatric Nephrology 2019 1/1;2(1):2.

176. Kidney Transplant. Available at: <https://kitchen.kidneyfund.org/eating-healthy-with-kidney-disease/kidney-transplant/>. Accessed Oct 30, 2022.

177. Fernández Castillo R, Fernández Gallegos R, Esteban de la Rosa, Rafael José, Peña Amaro MP. Estudio longitudinal del peso e índice de masa corporal tras el trasplante renal durante 5 años de evolución. Nutrición Hospitalaria 2014 08;30(2):287-292.

178. Stasi A, Cosola C, Caggiano G, Cimmarusti MT, Palieri R, Acquaviva PM, et al. Obesity-Related Chronic Kidney Disease: Principal Mechanisms and New Approaches in Nutritional Management. Front Nutr 2022;9:925619.

179. Kramer H. Diet and Chronic Kidney Disease. Adv Nutr 2019 -11-01;10(Suppl\_4):S367-S379.

180. Goldfarb Cyrino L, Galpern J, Moore L, Borgi L, Riella LV. A Narrative Review of Dietary Approaches for Kidney Transplant Patients. Kidney International Reports 2021 July 1,;6(7):1764-1774.

181. Nolte Fong JV, Moore LW. Nutrition Trends in Kidney Transplant Recipients: the Importance of Dietary Monitoring and Need for Evidence-Based Recommendations. Front Med (Lausanne) 2018;5:302.

182. Nolte Fong JV, Moore LW. Nutrition Trends in Kidney Transplant Recipients: the Importance of Dietary Monitoring and Need for Evidence-Based Recommendations. Front Med (Lausanne) 2018 -10-31;5.

183. Akbulut G, Gencer-Bingol F. Medical nutritional therapy for renal transplantation in the COVID-19 pandemic. World J Transplant 2021 -06-18;11(6):212-219.

184. El plan de alimentación nefrosaludable | American Kidney Fund. 2021-12-01T07:00:00-0500; Available at: <https://www.kidneyfund.org/es/viviendo-con-enfermedad-renal/la-alimentacion-saludable-y-el-ejercicio/el-plan-de-alimentacion-nefrosaludable>. Accessed Oct 22, 2022.

185. Rhee CM, Ahmadi S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018 -04;9(2):235-245.

186. Kalantar-Zadeh K, Moore LW. Does Kidney Longevity Mean Healthy Vegan Food and Less Meat or Is Any Low-Protein Diet Good Enough? *Journal of renal nutrition* 2019 Mar;29(2):79-81.

187. Malhotra R, Lipworth L, Cavanaugh KL, Young BA, Tucker KL, Carithers TC, et al. Protein Intake and Long-term Change in Glomerular Filtration Rate in the Jackson Heart Study. *J Ren Nutr* 2018 -07;28(4):245-250.

188. Sieber J, Lindenmeyer MT, Kampe K, Campbell KN, Cohen CD, Hopfer H, et al. Regulation of podocyte survival and endoplasmic reticulum stress by fatty acids. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 -10;299(4):821.

189. Soumura M, Kume S, Isshiki K, Takeda N, Araki S, Tanaka Y, et al. Oleate and eicosapentaenoic acid attenuate palmitate-induced inflammation and apoptosis in renal proximal tubular cell. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 -11-12;402(2):265-271.

190. Pranger IG, Gruppen EG, van den Berg E, Soedamah-Muthu SS, Navis G, Gans ROB, et al. Intake of n-3 fatty acids and long-term outcome in renal transplant recipients: a post hoc analysis of a prospective cohort study. Br J Nutr 2016 -12;116(12):2066-2073.

191. Lim AKH, Manley KJ, Roberts MA, Fraenkel MB. Fish oil for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2016 -08-18(8):CD005282.

192. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: Prevention and treatment. Transplantation Reviews 2014 April 1;28(2):37-46.

193. Fernandez J. La diabetes y la nutrición: Los carbohidratos saludables y los carbohidratos poco saludables. 2018; Available at: <https://baptisthealth.net/baptist-health-news/es/la-diabetes-y-la-nutricion-los-carbohidratos-saludables-y-los-carbohidratos-poco-saludables/>. Accessed Oct 31, 2022.

194. Ludwig DS, Hu FB, Tappy L, Brand-Miller J. Dietary carbohydrates: role of quality and quantity in chronic disease. BMJ 2018 -06-13;361:k2340.

195. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017 - 01;20(1):77-85.
196. Naber T, Purohit S. Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease. *Nutrients* 2021 -09-19;13(9).
197. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-Onset Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients Discharged on Steroid-Free Immunosuppression. *Transplantation* 2011 February 15,;91(3):334–341.
198. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013 -12;24(12):2096-2103.
199. Borrelli S, Provenzano M, Gagliardi I, Michael A, Liberti ME, De Nicola L, et al. Sodium Intake and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2020 -07-03;21(13).
200. Guyton AC. Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes. *Hypertension* 1992 January 1,;19(1\_supplement):I2.

201. Cupisti A, Kovesdy CP, D'Alessandro C, Kalantar-Zadeh K. Dietary Approach to Recurrent or Chronic Hyperkalaemia in Patients with Decreased Kidney Function. *Nutrients* 2018 -02-25;10(3).

202. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney International* 2017 July 1,;92(1):26-36.

203. Rizk JG, Lazo JG, Quan D, Gabardi S, Rizk Y, Streja E, et al. Mechanisms and management of drug-induced hyperkalemia in kidney transplant patients. *Rev Endocr Metab Disord* 2021 -12;22(4):1157-1170.

204. Parpia AS, L'Abbé M, Goldstein M, Arcand J, Magnuson B, Darling PB. The Impact of Additives on the Phosphorus, Potassium, and Sodium Content of Commonly Consumed Meat, Poultry, and Fish Products Among Patients With Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr* 2018 -03;28(2):83-90.

205. Vangala C, Pan J, Cotton RT, Ramanathan V. Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:211.

206. Martínez de Victoria E. El calcio, esencial para la salud. *Nutrición Hospitalaria* 2016 00/;33:26-31.

207. Chevarria J, Sexton DJ, Murray SL, Adeel CE, O'Kelly P, Williams YE, et al. Calcium and phosphate levels after kidney transplantation and long-term patient and allograft survival. *Clin Kidney J* 2021 -04;14(4):1106-1113.

208. Jablonski KL, Chonchol M. Vascular calcification in end-stage renal disease. *Hemodial Int* 2013 -10;17 Suppl 1(0 1):17.

209. Tsujita M, Goto N, Futamura K, Okada M, Hiramitsu T, Narumi S, et al. Two-year retrospective study of the effect of preemptive kidney transplantation and pretransplant mineral bone factors on calcium in post-kidney transplant recipients. *Clin Exp Nephrol* 2020 -09;24(9):836-841.

210. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Nakajima I, Fuchinoue S, et al. The relative role of fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in predicting future hypophosphatemia and hypercalcemia after living donor kidney transplantation: a 1-year prospective observational study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011 August 1,;26(8):2691-2695.

211. Malluche HH, Monier-Faugère MC. Hyperphosphatemia: pharmacologic intervention yesterday, today and tomorrow. Clin Nephrol 2000 -10;54(4):309-317.

212. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero J, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. Am J Kidney Dis 2020 -09;76(3 Suppl 1):S1-S107.

213. Kalantar-Zadeh K. Patient education for phosphorus management in chronic kidney disease. Patient Prefer Adherence 2013 -5-03;7:379-390.

214. Jeon HJ, Kim YC, Park S, Kim CT, Ha J, Han DJ, et al. Association of Serum Phosphorus Concentration with Mortality and Graft Failure among Kidney Transplant Recipients. Clin J Am Soc Nephrol 2017 -04-03;12(4):653-662.

215. van Londen M, Aarts BM, Deetman PE, van der Weijden J, Eisenga MF, Navis G, et al. Post-Transplant Hypophosphatemia and the Risk of Death-Censored Graft Failure and Mortality after Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2017 -08-07;12(8):1301-1310.

216. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT, Young IS, Maxwell AP. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. Transplantation 2009 -04-15;87(7):1040-1044.

217. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011 -02;6(2):257-264.

218. Lips P, Goldsmith D, de Jongh R. Vitamin D and osteoporosis in chronic kidney disease. J Nephrol 2017 -10;30(5):671-675.

219. Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP, Svinarov D. Relationship between vitamin D status and immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients. Biotechnol Biotechnol Equip 2015 -03-04;29(2):331-335.

220. Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A, Ortiz A, Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. Nephrol Dial Transplant 2010 -09;25(9):2850-2865.

221. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. J Clin Endocrinol Metab 2006 -02;91(2):526-529.

222. Weickert MO, Pfeiffer AFH. Impact of Dietary Fiber Consumption on Insulin Resistance and the Prevention of Type 2 Diabetes. J Nutr 2018 -01-01;148(1):7-12.

223. Weickert MO, Pfeiffer AFH. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. J Nutr 2008 -03;138(3):439-442.

224. Eisenga MF, Minović I, Berger SP, Kootstra-Ros JE, van den Berg E, Riphagen IJ, et al. Iron deficiency, anemia, and mortality in renal transplant recipients. Transpl Int 2016 -11;29(11):1176-1183.

225. Schechter A, Gafter-Gvili A, Shepshelovich D, Rahamimov R, Gafter U, Mor E, et al. Post renal transplant anemia: severity, causes and their association with graft and patient survival. BMC Nephrol 2019 -02-13;20(1):51.

226. Karakuş S, Kanbay M, Köseoğlu HK, Çolak T, Haberal M. Causes of anemia in renal transplant recipients. Transplantation Proceedings 2004 January 1,;36(1):164-165.

227. Vinke JSJ, Francke MI, Eisenga MF, Hesselink DA, de Borst MH. Iron deficiency after kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 2021 -11-09;36(11):1976-1985.

228. Kandouz S, Mohamed AS, Zheng Y, Sandeman S, Davenport A. Reduced protein bound uraemic toxins in vegetarian kidney failure patients treated by haemodiafiltration. Hemodial Int 2016 -10;20(4):610-617.

229. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Rysz J. Vegetarian Diet in Chronic Kidney Disease-A Friend or Foe. *Nutrients* 2017 -04-10;9(4).

230. Chauveau P, Combe C, Fouque D, Aparicio M. Vegetarianism: Advantages and Drawbacks in Patients With Chronic Kidney Diseases. *Journal of Renal Nutrition* 2013 November 1,;23(6):399-405.

231. Attini R, Leone F, Parisi S, Fassio F, Capizzi I, Loi V, et al. Vegan-vegetarian low-protein supplemented diets in pregnant CKD patients: fifteen years of experience. *BMC Nephrol* 2016 -09-20;17(1):132.

232. Harvie M, Howell A. Potential Benefits and Harms of Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Amongst Obese, Overweight and Normal Weight Subjects-A Narrative Review of Human and Animal Evidence. *Behav Sci (Basel)* 2017 -01-19;7(1).

233. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews* 2017 October 1,;39:46-58.

234. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med* 2019 -12-26;381(26):2541-2551.

235. Malik S, Hamer R, Shabir S, Youssouf S, Morsy M, Rashid R, et al. Effects of fasting on solid organ transplant recipients during Ramadan -

a practical guide for healthcare professionals. Clin Med (Lond) 2021 - 09;21(5):e492-e498.

236. Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. Nutrients 2017 -05-19;9(5):517.

237. Vučković M, Radić J, Gelemanović A, Raos H, Bučan Nenadić D, Kolak E, et al. Mediterranean Diet Adherence and Nutritional Status in Dalmatian Kidney Transplant Recipients-Are They Related? Nutrients 2021 -09-18;13(9).

238. Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. J Ren Nutr. 2007;17(1):97-102.

239. Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M, et al. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-european population. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(4):1265–73.

240. Cacciola RA, Pujar K, Ilham MA, Puliatti C, Asderakis A, Chavez R. Effect of degree of obesity on renal transplant outcome. Transplant Proc 2008;40:3408-12.

241. Wolf G (ed). Obesity and the kidney. Contrib. Nephrol. Basel, Karger 2006;151: 19-41.

242. Chang SH, Coates PT, McDonald SP. Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 981-87.

242. Erturk T, Berber I, Cakir U. Effect of Obesity on Clinical Outcomes of Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2019 May;51(4):1093-95.

243. Howard RJ, Thai VB, Patton PR et al. Obesity does not portend a bad outcome for kidney transplant recipients. *Transplantation* 2002; 73: 53-5.

244. Bennett WM, McEvoy KM, Henell KR, Valente JF, Douzajian V. Morbid obesity does not preclude successful renal transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 89-93.

245. Marks WH, Florence LS, Chapman PH, Precht AF, Perkinson DT. Morbid obesity is not a contraindication to kidney transplantation. *Am J Surg* 2004; 187: 635-8.

246. Teplan V, Schueck O, Racek J, et al: Asymmetric dimethylarginine and adiponectin after renal transplantation: role of obesity. *J Ren Nutr* 2008;18:154-57.

247. Chan G, Garneau P, Hajjar R. The impact and treatment of obesity in kidney transplant candidates and recipients. *Can J Kidney Heal Dis* 2015; 2: 26.

248. Luyckx V, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int (Suppl)* 2017; 7: 71-87.

249. Krishnan N, Higgins R, Short A, et al. Kidney transplantation significantly improves patient and graft survival irrespective of BMI: a cohort study. *Am J Transplant* 2015; 15: 2378-86.

250. El-Agroudy A, Wafa E, Gheith O, et al. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation* 2004; 77: 1381-5.

251. Chang SH, McDonald SP. Postkidney transplant weight change as marker of poor survival outcomes. *Transplantation* 2008; 85: 1443-8.

252. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, et al. Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow-up. *Transplantation* 2011; 91: 869-74.

253. Potluri K, Hou S. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(1):143-56.

254. Segev DL, Simpkins CE, Thompson RE, Locke JE, Warren DS, Montgomery RA. Obesity

impacts access to kidney transplantation. J Am Soc Nephrol. 2008;19(2):349-55.

255. Kramer H, Tuttle KR, Leehey D, Luke A, Durazo-Arvizu R, Shoham D, et al. Obesity management in adults with CKD. Am J Kidney Dis. 2009; 53:151-65.

256. el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, et al. Weight gain after renal transplantation is a risk factor. Transplantation. 2004 15;77:1381-5.

257. Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. J Renal Nutr 2007;17:97-102.

258. Yelken BM, Gorgulu N, Caliskan Y, Yazici H, Turkmen A, Yildiz A, Sever MS. Comparison of nutritional status in hemodialysis patients with and without failed renal allografts. Clin Transplant 2010;24:481-7.

259. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH et al. Delayed graft function in kidney transplantation. Lancet 2004; 364: 1814–1827.

260. Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. J Ren Nutr 2007;17:97-102.

261. Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MRE, et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2011;11. 340:c570.

262. Amundsen R, Asberg A, Robertsen I, et al. Rimonabant affects cyclosporine A, but not tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009;87:1221-1224.

263. Yemini R, Neshar E, Winkler J, et al. Bariatric surgery in solid organ transplant patients: long-term followup results of outcome, safety, and effect on immunosuppression. *Am J Transplant* 2018; 18: 2772.

264. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR, et al. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996;28:515–522.

265. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;56:1084–1093.

266. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int*. 2003;14:570–576.

267. Perrin P, Caillard S, Javier RM, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:2653–2663.

268. Govindarajan S, Khandelwal N, Sakhuja V, Jha V. Bone mineral density in patients with end-stage renal disease and its evolution after kidney transplantation. *Indian J Nephrol*. 2011 Apr;21(2):85-9.

269. Ozel L, Ata P, Ozel MS, Toros AB, Kara M, Unal E, et al. Risk factors for osteoporosis after renal transplantation and effect of vitamin D receptor Bsm I polymorphism. *Transplant Proc*. 2011 Apr;43(3):858-62.

270. Gupta AK, Huang M, Prasad GV. Determinants of bone mineral density in stable kidney transplant recipients. *J Nephrol*. 2012 May-Jun;25(3):373-83.

271. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res*. 2001 Oct;16(10):1863-70.

272. Gill JS, Rose C, Pereira BJ, Tonelli M. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2007;71:442-447.

273. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Sampaio MS, Jing J, Krishnan M, Nissenson AR, Danovitch GM, Kalantar-Zadeh K.. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. Am J Transplant 2011;11:725-736.

274. Bayat N, Einollahi B, Pourfarzian V, Alishiri G, Nemati E, Bagheri N, et al.. Bone mineral density changes within 11 months of renal transplantation in Iranian patients. Transplant Proc. 2007 May;39(4):1039-43.

275. Toro J, Gentil MA, Garcia R, Alvarez R, Valdivia MA, Roncero FG, et al. Osteoarticular pain and bone mineral density in renal transplantation. Transplant Proc. 2003 Aug;35(5):1769-71.

276. Ahn HJ, Kim HJ, Kim YS, Kim MS, Huh KH, Kim JH, et al. Risk factors for changes in bone mineral density and the effect of antiosteoporosis management after renal transplantation. Transplant Proc. 2006 Sep;38(7):2074-6.

277. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. J Bone Miner Res. 1993 May;8(5):567-73.

278. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2003 Jan;14(1):19- 26.

279. Fawzy T, Muttappallymyalil J, Sreedharan J, Ahmed A, Alshamsi SO, Al Ali MS, et al. Association between Body Mass Index and Bone Mineral Density in Patients Referred for Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan in Ajman, UAE. *J Osteoporos.* 2011;2011:876309.

280. Canoz MB, Yavuz D, Altunoglu A, Yavuz R, Colak T, Haberal M. Successful Renal Transplantation, Bone Mineral Densitometry, and Affecting Factors. *Transplant Proc.* 2015 Jul-Aug;47(6):1813-9.

281. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1731– 1740.

282. Adragao T, Pires A, Lucas C et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1480– 1488.

283. Marechal C, Coche E, Goffin E et al. Progression of coronary artery calcification and thoracic aorta calcification in kidney transplant recipients. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59: 258– 269.

284. Seyahi N, Cebi D, Altiparmak MR et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 2101– 2107.

285. Cress ME, Buchner DM, Prohaska T, et al. Physical activity programs and behavioral counseling in older adult populations. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:1997–2003.

286. You HS, Chung SY, So HS, et al: Effect of a DanJeon Breathing Exercise Program on the quality of life in patients with kidney transplants: Transplantation proceedings. Elsevier; 2008;40:2324–6.

287. Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4):638–649.

288. Vincent KR, Braith RW. Resistance exercise and bone turnover in elderly men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(1):17–23.

289. Woo J, Hong A, Lau E, Lynn H. A randomised controlled trial of Tai Chi and resistance exercise on bone health, muscle strength and balance in community-living elderly people. *Age Ageing*. 2007;36(3):262–268.

290. Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner*. 1987;2(2):73–85.

291. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2003;275(2):1081–1101.

292. Rosenstein BD, Greene WB, Herrington RT, Blum AS. Bone density in myelomeningocele: the effects of ambulatory status and other factors. *Dev Med Child Neurol*. 1987;29(4):486–494.

# ANEXOS

# ANEXO I

*Int. J. Med. Sci.* 2020, Vol. 17

2306



*International Journal of Medical Sciences*

2020; 17(15): 2306-2311. doi: 10.7150/ijms.47000

Research Paper

## Study of weight and body mass index on graft loss after transplant over 5 years of evolution

Antonio Liñán González<sup>1</sup>, Raquel García Pérez<sup>1</sup>, Juan Bravo Soto<sup>2</sup>, Rafael Fernández Castillo<sup>1</sup>✉

1. University of Granada. Faculty of Health Sciences, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Avd de la Ilustración 60 CP18016, Granada/Spain.
2. Academic Medical Center Virgen de las Nieves, Nephrology Department. Av. de las Fuerzas Armadas, 2, 18014 Granada Spain.

✉ Corresponding author: Dr. Rafael Fernández Castillo. Universidad de Granada, Facultad de Ciencias de la Salud, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Avd de la Ilustración s/n 18071, Granada, España/Spain. Phone: +34 958248755; Mobile Phone: +34 607 855983; E-mail: rafaelfernandez@ugr.es.

© The author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). See <http://ivyspring.com/terms> for full terms and conditions.

Received: 2020.04.14; Accepted: 2020.08.13; Published: 2020.08.27

**Title:** Study of weight and body mass index on graft loss after transplant over 5 years of evolution

**Authors:**

Antonio Liñán González<sup>1</sup>, email: antoniolg@ugr.es

Raquel García Pérez<sup>1</sup>, email: raquelgp@ugr.es

Juan Bravo Soto<sup>2</sup>, email: falitos@gmail.com

Rafael Fernández Castillo<sup>1</sup> email: rafaelfernandez@ugr.es

1: University of Granada. Faculty of Health Sciences, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Avd de la Ilustración 60 CP18016 Granada/Spain.

2: Academic Medical Center Virgen de las Nieves, Nephrology Department. Av. de las Fuerzas Armadas, 2, 18014 Granada Spain.

**Abstract**

Patients frequently experience a weight gain after organ transplantation. This increase in weight is the result of multiple factors, and is usually intensified by glucocorticoids and immunosuppressive drugs. It can also delay graft function and cause serious health problems. The objective of this study was to study the obesity as well as its causes and consequences in kidney transplant patients. The sample population consisted of 282 renal transplant patients, 170 men and 112 women, 18-74 years of age, who were monitored over a period of five years. For the purposes of our research, the patients were divided into two groups: (1) normal weight  $18.5 \leq \text{BMI} < 25$ ; (2) overweight  $25 \leq \text{BMI} \leq 30$ . The association between BMI as an independent variable and graft survival was determined by means of a Cox regression analysis. Overweight patients were characterized by a higher comorbidity prevalence. In the Cox multivariate analysis, the initial BMI, evaluated as a continuous variable continued to be

an independent predictor of delayed graft function and chronic nephropathy. This study evaluated the BMI as a continuous value instead of a categorical value. In conclusion, our results suggest that an increase in BMI without categorical variation can be an independent risk factor for graft loss. Consequently, obesity prevention for renal transplant patients should include dietary counseling and management, moderate physical activity, and steroid minimization.

**Keywords:** : Anthropometry, Obesity, BMI, Graft Loss, Kidney Transplant, Overweight

**Corresponding Author:**

Dr. Rafael Fernández Castillo.  
Universidad de Granada.  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud.  
Avd de la Ilustración s/n 18071  
Granada, España/Spain  
Phone: Direct: +34 958248755  
Mobile Phone: +34 607 855983  
Email: rafaelfernandez@ugr.es

**Author Contributions**

Antonio Liñán González conceived paper, oversaw data collection, conducted data analysis, wrote manuscript and approved final version. Raquel García Pérez participated in study design, data analysis and interpretation, critically revised manuscript and approved final version. Juan Bravo Soto participated in study design, data analysis, and interpretation of data and revision of manuscript and approved final version. Rafael Fernández Castillo participated in study design, interpretation of data and revision of manuscript and approved final version.

## **Introduction**

Obesity is a serious risk factor for deteriorated kidney function in healthy people as well as for those with chronic kidney disease (CKD) (1). Although the exact mechanisms that relate obesity to kidney disease are still unclear, it is believed that kidney damage is caused by hemodynamic and hormonal effects (2).

Weight gain frequently occurs after a kidney transplant (3). In all likelihood, an increased appetite and the easing of dietary restrictions because of hemodialysis and CKD, combined with immunosuppressive treatment and steroids, play an important role in this weight increase (4). Various research studies indicate that kidney transplant recipients experience an average weight gain of 5-10 kgs, which is linked to a reduction in patient survival and graft failure (5-7).

Furthermore, this weight increment contributes to an adverse cardiovascular risk profile and could be implicated in the pathogenesis of graft dysfunction. The accumulation of abdominal fat can increase the inflammatory mediators produced by adipocytes, such as tumor necrosis factor alpha and interleukin-6, which contribute to interstitial and glomerular fibrosis. Obesity is associated with an increased rate of glomerular filtration, which over time eventually leads to glomerulosclerosis and the subsequent loss of kidney function. Moreover, hypertension caused by the activation of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system can also accelerate the loss of kidney function in obese patients (8,9).

Consequently, post-transplant weight gain is associated with hypertension, diabetes, dyslipidemia, and ischemic heart disease (10). Obesity-related risks in these patients include the following: (i) skin and soft-tissue complications, such as wound infection; (ii) anastomotic complications (lymphocele, hematoma and vascular); (iii) complications stemming from the intrinsic allograft function (delayed graft function, immune rejection, and graft survival); (iv) systemic complications (sepsis, hospital readmissions, post-transplant diabetes mellitus, and

patient survival (11,12). The aim of this retrospective study was to evaluate the effect of BMI on renal transplant outcome in the normal weight (NW) BMI: 18.5– 24.9, and overweight (OW) BMI: 25–30, as well as the effect of immunosuppressive treatment over these 5 years after kidney transplantation.

## **Materials and Methods**

### **Subjects**

The sample population consisted of 282 kidney transplant patients, 170 men and 112 women, 18-74 years of age, who were being treated at the kidney transplant consultation of the Virgen de las Nieves University Hospital in Granada (Spain). The subjects were not randomly selected and their participation in the study was determined by the fact that they periodically visited the consultation for monitoring and check-ups. The patients were monitored over a period of five years. Exclusion criteria were (i) multi-organ transplantation, (ii) previous renal transplantation, (iii) patients <18 yr of age, (iv) obesity (BMI > 30), and (v) underweight (BMI < 18.5). BMI was calculated using weight and height at the time of transplantation. We excluded the obese and under-weight, as each circumstance is known to be a major risk for transplantation with associated confounding considerations (1).

### **Methods**

The immunosuppression regimen was the following: steroids (Ste) associated with mycophenolate mofetil (MMF), Tacrolimus (Tac), CD25, Cyclosporin A, and Thymoglobulin (TMG). During the first four weeks, the patients received 20 mg/day of prednisone, administered in a single morning dose, which was progressively reduced until reaching a maintenance dose of 5-10 mg/day in the third month. The CsA dose, divided into two, was adjusted to maintain trough levels of 150-240 ng/ml during the first six months after

transplant, and after that, trough levels of 100-150 ng/ml. The Tacrolimus dose, also divided into two, was adjusted to maintain levels of 10-15 ng/mL during the first three post-transplantation months, after which it was tapered down to 5-8 ng/ml. The MMF dose, divided into two, oscillated between 1-2 gr/day.

In total, four combinations of immunosuppressive drugs were studied. The patients were divided into four groups, each of which received one of the following combinations of drugs: Group 1 [Ste + MMF + Tac + CD25]; Group 2 [Ste + MMF + CsA + CD25]; Group 3: [St + MMF + Tac + TMG]; Group 4 [Ste + MMf + Tac]. In addition, anthropometric measurements of weight and height were performed at 6, 12, 24, 36, 48 and 60 months with a balance/stadiometer (Perperson 113481). Weight was measured in kilograms and height in centimeters. The body mass index was calculated with the following formula:  $BMI = \text{weight (kg)} / [\text{height (m)}]^2$ . The patients were divided into two groups: (1) normal weight  $18.5 \leq BMI < 25$ ; (2) overweight  $25 \leq BMI \leq 30$ .

On their release from the hospital, the patients were instructed to consume 1.4-1.5 g/kg/day of diet protein (30-35 calories kcal/kg/day) during the first three months after the kidney transplant. Accordingly, they were told that lipids should not constitute more than 30% of the total diet, and that simple sugars should be avoided. After three months, the patients should reduce protein consumption to 1 g/kg/day.

All eligible patients gave informed consent to participate in the study, which was approved by the Human Ethics Committee of our Hospital.

### ***Statistical analysis***

Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statics 20 software package. All values were expressed as frequencies, percentages, and means  $\pm$  standard deviation (SD). A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Continuous variables were

compared using the Mann-Whitney U test, whereas categorical variables were compared using Fisher's exact test.

To evaluate overweight as a risk factor of kidney deterioration, a Cox regression was used with a confidence interval of 95%. The variables in the analysis were the following: graft recipient age, gender, BMI, dialysis time, kidney donor age, chronic allograft nephropathy, acute rejection, delayed graft function, diabetes, and hypertension. Analysis of variance (ANOVA) was used to evaluate the differences between weight and immunosuppression treatment. All data were expressed as means  $\pm$  standard deviation ( $X \pm SD$ ). A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

The mean age of the sample population was  $44.09 \pm 14.04$  years; mean weight was  $66.24 \pm 13.77$  Kg; and mean BMI was  $25 \pm 4.62$  Kg/m<sup>2</sup>. As can be observed, these mean values of weight (Figure 1) and BMI (Figure 2) significantly increased from the first to the fifth year after transplant. Table 1 shows the characteristics of the patient and graft after his/her classification as normal weight or overweight. As reflected in the table, recipient age and kidney donor age are significantly greater in the overweight group as compared to the normal weight group. In contrast, there are no significant differences regarding dialysis time and gender.

In relation to the characteristics of the graft, the results showed a significantly high prevalence of chronic graft nephropathy, diabetes and delayed graft function. The same thing occurs with hypertension, number of HLA incompatibilities, and acute rejection though the differences are not statistically significant. The cold ischemia time was similar in both groups of patients.

In regard to the immunosuppressant treatments, all groups experienced an average weight gain of 5.5 kg from the first month after transplant until the end of the first year. After

that, their weight continued to steadily increase during the following post-transplant years until reaching an average gain of 6.8 kg at the end of the fifth year. This increment was particularly striking in Group 3 in which the five-year weight gain was 14 kg as well as in Group 4, in which the gain was 9 kg (Table 2).

The variables that showed a significant correlation between overweight and post-transplant outcome in the univariate analysis were the following: graft recipient age, BMI, kidney donor age, chronic graft nephropathy, and diabetes (Table 3).

The results of the Cox multivariate analysis indicated a significant correlation between overweight and graft recipient age, kidney donor age, and initial BMI, which were evaluated as continuous variables, and delayed kidney function and chronic graft nephropathy, which were evaluated as categorical variables. Graft rejection, hypertension, and diabetes were also included in the Cox regression model (Table 4).

## **Discussion**

This study analyzed 282 kidney transplant patients to determine the causes and consequences of obesity and its prevalence. The results obtained showed a high prevalence of overweight patients, which increased from the first to the fifth year after the transplant. As can be observed, there was a significant gain in weight and BMI after the graft (Figures 1 and 2). This is a serious problem since during the post-transplant period, obesity is an important risk factor for graft survival as well as for the development of cardiovascular diseases, hypertension, diabetes, and dyslipidemias. Moreover it is a frequent cause of morbidity and mortality in these patients (13,14).

Nevertheless, the impact of obesity on graft survival is controversial (15, 16), since various studies have found that obesity does not affect the graft survival, despite higher rates of surgical complications (15, 17). In the same line, other research also affirms that obesity

does not portend a negative outcome for kidney transplant patients (19, 20, 21, 22). In our opinion, these studies may be biased to a certain extent, which would explain their results. More specifically, the methodological error could be they used WHO BMI ranges and did not analyze the BMI as a continuous variable.

For this reason, our study analyzed the average BMI range (i.e. patients with a BMI of 18.5-30 kg/m<sup>2</sup> and excluded all patients with a BMI <18.5 (underweight) and a BMI > 30 (obese). We then evaluated whether the BMI, expressed as a continuous value, was a risk factor in the different categories. Our results showed that the BMI was significantly associated with chronic nephropathy and delayed graft function, including the patients within the same BMI category (normal weight as well as overweight patients).

Moreover, the multivariate as well as the univariate analysis reflected a correlation between negative graft outcome and age, gender, BMI, delayed graft function, chronic nephropathy, acute rejection, hypertension, and diabetes. Furthermore, in the multivariate analysis with continuous BMI values, it was evident that the BMI was significantly associated with graft failure, independently of the co-variables, delayed graft function and chronic nephropathy, both of which are also implicated in a negative graft outcome (23-25).

Weight gain after transplant is very common. In fact, various authors even affirm that it is universal (26, 27). These studies showed a weight gain of over 20% in the first year and 10% in the second year, an increment directly related to a lower patient survival rate. This finding has been confirmed by a multicentric study carried out in the Netherlands, which found that the one-year post-transplant BMI and BMI increase were more strongly associated with death and graft failure than pre-transplant BMI among kidney transplant recipients (28).

This situation is a serious problem for clinical work and practice, given the potential consequences and difficulty in achieving and maintaining normal weight, (29-30). In our study, the weight gain was 11% after one year and 20% after five years. This is similar to the

results of other studies where the gain was 10.9% after the first year and 15.3% at the end of five years (31, 32).

The etiopathogenesis of obesity in renal transplants is multifactorial, and many of the variables that affect the transplant are similar to those that affect the population in general (e.g. genetic and environmental factors, sedentary lifestyle, etc.) (33, 34). Other factors that are more specifically related to the transplant are patients' uremic state, general health, and immunosuppression therapy (35,36).

Steroids are a key factor in weight gain because steroid ingestion leads to metabolic effects, redistribution of body fat, water retention, and above all, an increased appetite (37, 38). As can be observed in this study, the four combinations of immunosuppressive drugs administered included steroids, and all led to a considerable weight gain during the five-year monitoring period.

The prevention of weight gain after transplantation is managed by a multidisciplinary team with psychological support, who focus on helping patients to improve their dietary habits. More research is needed to evaluate how new immunosuppressive agents, steroid minimization strategies, and steroid-free immunosuppression will affect post-transplant outcomes in the obese populations. Some patients have opted for bariatric surgery. Despite the relatively small number of cases, the results are promising (39, 23). These studies found that patients experienced a significant weight loss and an improvement in comorbidity without any serious graft rejection or dysfunction. However, these authors also warn that there is also a greater risk of surgical complications in transplanted patients in comparison to the general population.

In conclusion, our study found that there was a high prevalence of post-transplant overweight and obesity during the first post-transplant year. The BMI was evaluated as a continuous value instead of as a categorical value. Our results indicated that an increment in

BMI, without categorical variation, can be an independent risk factor for graft loss. After the first year, the BMI of the patients increased 2.5 Kg/m<sup>2</sup> and the weight 6.6 Kg. Consequently, obesity prevention for renal transplant patients should include dietary counseling and management, moderate physical activity, and steroid minimization.

## **Bibliography**

1. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, et al. Obesity and Outcome Following Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2006; 6(2):357-63
2. Cashion AK, Hathaway DK, Stanfill A, et al. Pre-transplant predictors of one year weight gain after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2014;28:1271-8.
3. Zrim S, Furlong T, Grace B, et al. Body mass index and postoperative complications in kidney transplant recipients. *Nephrology* 2012;17:582-7.
4. Fernández Castillo R, Fernández Gallegos R, Peña Amaro MP, Esteban de la Rosa RJ. Assessment of lipid profiles and bone mineral density in renal transplant patients. *Nutr Hosp*. 2015;31(6):2503-10.
5. Suarez O, Pardo M, Gonzalez S, Escobar-Serna DP, Castaneda DA, Rodriguez D, et al. Diabetes mellitus and renal transplantation in adults: is there enough evidence for diagnosis, treatment, and prevention of new-onset diabetes after renal transplantation? *Transplant Proc*. 2014;46(9):3015-20
6. Fernández Castillo R, De Alarcon RM, Esteban RJ, Haouari O, Planell E, Perán F, Bravo JA. Bone mineral density in patients with renal hyperparathyroidism undergoing surgery: relationship with bone parameters. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:156-159.
7. Castillo RF, García Rios MD, Peña Amaro P, García García I. Progression of alterations in lipid metabolism in kidney transplant recipients over 5 years of follow-up. *Int J Clin Pract*. 2014 Sep;68(9):1141-6.

8. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:75–88.
9. Jadhakhan F, Marshall T, Gill P. A systematic review investigating the cumulative incidence of chronic kidney disease in young adults with impaired glucose tolerance. *Syst Rev* 2015;4:69.
10. Fernández Castillo R, Fernandez Gallegos R, Gómez Urquiza JL, Cañadas de la Fuente GA, Esteban de la Rosa RJ, Peña Amaro MP. Study and prevalence of post-transplant diabetes mellitus; analysis on a group of kidney transplant recipients. *Nutr Hosp.* 2014 Oct 1;30(4):813-7.
11. Martín Salvador A, Fernández Castillo R, García García I, Aguilar Cordero MJ, Bravo Soto J. Causes and components of the metabolic syndrome in renal transplant recipients from a gender perspective. *Nutr Hosp.* 2018 Oct 5;35(5):1079-84.
12. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:75–88.
13. Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Ren Nutr.* 2007;17(1):97-102.
14. Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M, et al. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-European population. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1265–73.
15. Cacciola RA, Pujar K, Ilham MA, Puliatti C, Asderakis A, Chavez R. Effect of degree of obesity on renal transplant outcome. *Transplant Proc* 2008;40:3408-12.
16. Wolf G (ed). Obesity and the kidney. *Contrib. Nephrol.* Basel, Karger 2006;151: 19-41.
- 17 Chang SH, Coates PT, McDonald SP. Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 981-87.
18. Erturk T, Berber I, Cakir U. Effect of Obesity on Clinical Outcomes of Kidney Transplant

Patients. *Transplant Proc.* 2019 May;51(4):1093-95.

19. Howard RJ, Thai VB, Patton PR et al. Obesity does not portend a bad outcome for kidney transplant recipients. *Transplantation* 2002; 73: 53-5.

20. Bennett WM, McEvoy KM, Henell KR, Valente JF, Douzdzian V. Morbid obesity does not preclude successful renal transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 89-93.

21. Marks WH, Florence LS, Chapman PH, Precht AF, Perkinson DT. Morbid obesity is not a contraindication to kidney transplantation. *Am J Surg* 2004; 187: 635-8.

22. Teplan V, Schueck O, Racek J, et al: Asymmetric dimethylarginine and adiponectin after renal transplantation: role of obesity. *J Ren Nutr* 2008;18:154-57.

23. Chan G, Garneau P, Hajjar R. The impact and treatment of obesity in kidney transplant candidates and recipients. *Can J Kidney Heal Dis* 2015; 2: 26.

24. Luyckx V, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int (Suppl)* 2017; 7: 71-87.

25. Krishnan N, Higgins R, Short A, et al. Kidney transplantation significantly improves patient and graft survival irrespective of BMI: a cohort study. *Am J Transplant* 2015; 15: 2378-86.

26. El-Agroudy A, Wafa E, Gheith O, et al. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation* 2004; 77: 1381-5.

27. Chang SH, McDonald SP. Postkidney transplant weight change as marker of poor survival outcomes. *Transplantation* 2008; 85: 1443-8.

28. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, et al. Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow-up. *Transplantation* 2011; 91: 869-74.

29. Potluri K, Hou S. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(1):143-56.

30. Segev DL, Simpkins CE, Thompson RE, Locke JE, Warren DS, Montgomery RA. Obesity impacts access to kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(2):349-55.
31. Kramer H, Tuttle KR, Leehey D, Luke A, Durazo-Arvizu R, Shoham D, et al. Obesity management in adults with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53:151-65.
32. el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, et al. Weight gain after renal transplantation is a risk factor. *Transplantation*. 2004 15;77:1381-5.
33. Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Renal Nutr* 2007;17:97-102.
34. Yelken BM, Gorgulu N, Caliskan Y, Yazici H, Turkmen A, Yildiz A, Sever MS. Comparison of nutritional status in hemodialysis patients with and without failed renal allografts. *Clin Transplant* 2010;24:481-7.
35. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH et al. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364: 1814–1827.
36. Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Ren Nutr* 2007;17:97-102.
37. Leeuwen MTv, Webster AC, McCredie MRE, et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2011;11. 340:c570.
38. Amundsen R, Asberg A, Robertsen I, et al. Rimonabant affects cyclosporine A, but not tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009;87:1221-1224.
39. Yemini R, Nesher E, Winkler J, et al. Bariatric surgery in solid organ transplant patients: long-term followup results of outcome, safety, and effect on immunosuppression. *Am J Transplant* 2018; 18: 2772.

**Table 1. Patient and graft characteristics: normal weight vs. overweight**

|                                   | <b>Normal weight<br/>18.5 ≤ BMI &lt; 25<br/>n=131</b> | <b>Overweight<br/>25 ≤ BMI ≤ 30<br/>n=151</b> | <b><i>p</i></b> |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|
| Graft recipient age (mean ± SD)   | 37.94 ± 13.23                                         | 46.25 ± 12.64                                 | 0.000           |
| Gender: Male/Female %             | 55 / 45                                               | 65.3 / 34.7                                   | NS              |
| Dialysis (years)                  | 3.07 ± 3.31                                           | 2.74 ± 2.76                                   | NS              |
| Donor age (mean ± SD)             | 36.85 ± 18.02                                         | 41.72 ± 18.10                                 | 0.000           |
| HLA incompatibilities (≤ 3) n (%) | 46 (35.4)                                             | 62 (41.9)                                     | NS              |
| Cold ischemic time (h) mean ± SD  | 17.19 (4.8)                                           | 17.46 (5)                                     | NS              |
| Delayed graft function n (%)      | 70 (53.8)                                             | 83 (55.3)                                     | 0.05            |
| Acute rejection n (%)             | 20 (15.3)                                             | 31 (20.7)                                     | NS              |
| Chronic graft nephropathy n (%)   | 44 (33.6)                                             | 60 (40)                                       | 0.05            |
| Diabetes n (%)                    | 31 (23.7)                                             | 45 (30)                                       | 0.05            |
| Hypertension n (%)                | 109 (83.2)                                            | 123 (82)                                      | NS              |

**Table 2. Patient groups based on immunosuppressive drug regimen: mean weight**

|                |         | <i>Mean</i> | <i>Standard<br/>deviation</i> | <i>Minimum</i> | <i>Maximum</i> |
|----------------|---------|-------------|-------------------------------|----------------|----------------|
| Initial weight | Group 1 | 68.45       | 11.30                         | 41             | 97             |
|                | Group 2 | 68.33       | 6.74                          | 56             | 77.5           |
|                | Group 3 | 68.57       | 17.68                         | 44             | 97             |
|                | Group 4 | 66.70       | 12                            | 41             | 98             |
| Year 1         | Group 1 | 74.48       | 12.83                         | 50.1           | 112            |
|                | Group 2 | 74.96       | 8.93                          | 5.6            | 91             |
|                | Group 3 | 76.48       | 17.35                         | 49.7           | 109.5          |
|                | Group 4 | 71.52       | 11.27                         | 53.8           | 94.5           |
| Year 2         | Group 1 | 73.73       | 15.67                         | 13.8           | 104            |
|                | Group 2 | 75.76       | 8.48                          | 59.0           | 92.7           |
|                | Group 3 | 77.02       | 18.07                         | 48.5           | 107.8          |
|                | Group 4 | 70.95       | 12,50                         | 46.7           | 96.2           |
| Year 3         | Group 1 | 73.42       | 11.48                         | 43.2           | 94.2           |
|                | Group 2 | 77.30       | 10.25                         | 59.2           | 95.6           |
|                | Group 3 | 76.99       | 16.19                         | 46.6           | 102            |
|                | Group 4 | 71.60       | 12.64                         | 55.8           | 100.5          |
| Year 4         | Group 1 | 73.73       | 11.53                         | 47.0           | 93             |
|                | Group 2 | 77.24       | 7.20                          | 68.1           | 88.2           |
|                | Group 3 | 76.88       | 15.60                         | 56.0           | 105.6          |
|                | Group 4 | 71.77       | 13.00                         | 56.7           | 105.6          |
| Year 5         | Group 1 | 73.00       | 11.1                          | 51.5           | 94             |
|                | Group 2 | 76.36       | 8.18                          | 66.1           | 87.7           |
|                | Group 3 | 82.58       | 15.39                         | 60.9           | 106.3          |
|                | Group 4 | 74.54       | 14.65                         | 54.5           | 108.0          |

Group 1: Ste + MMF + Tac + CD25

Group 2: Ste + MMF + CsA + CD25

Group 3: Ste + MMF + Tac + TMG

Group 4: Ste + MMf + Tac

**Table 3. Univariate hazard ratios (95% CI): five-year graft failure**

|                                            | Univariate           |
|--------------------------------------------|----------------------|
| Graft recipient age                        | 1.027 (1.020-1.035)* |
| Gender (male vs. female)                   | 0.852 (0.703-1.030)  |
| Initial BMI                                | 1.101 (1.080-1.122)* |
| Initial BMI (overweight vs. normal weight) | 2.289 (1.890-2.772)* |
| Dialysis time (years)                      | 0.979 (0.948-1.010)  |
| Donor age                                  | 1.015 (1.010-1.021)* |
| Delayed graft function                     | 1.151 (0.953-1.390)  |
| Chronic graft nephropathy                  | 1.297 (1.071-1.570)* |
| Acute rejection                            | 0.897 (0.710-1.134)  |
| Diabetes                                   | 1.322 (1.081-1.617)* |
| Hypertension                               | 1.005 (0.790-1.279)  |

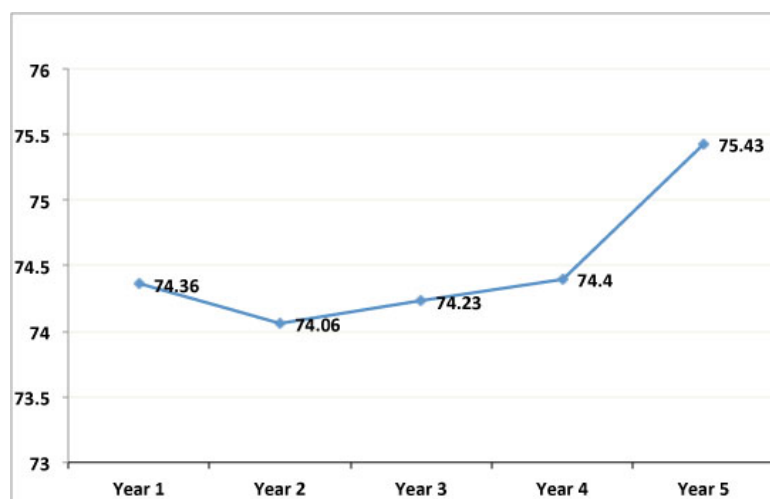
\* $p < 0.01$

**Table 4:. Multivariate hazard ratios (95% CI): five-year graft failure**

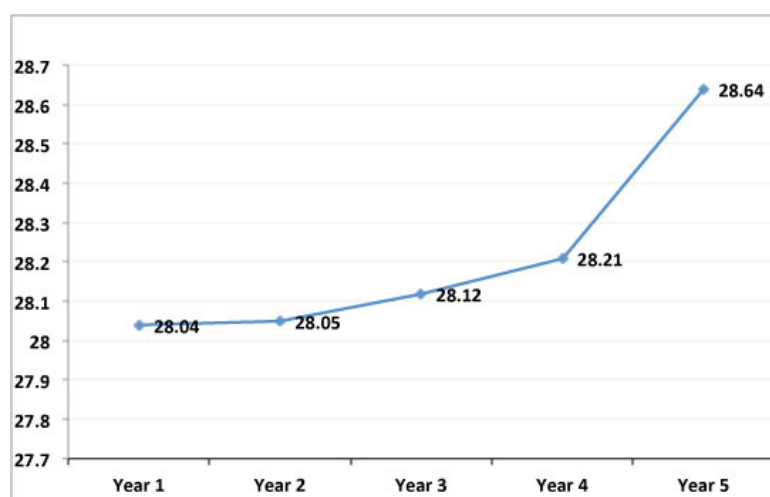
|                           | Multivariate         |
|---------------------------|----------------------|
| Graft recipient age       | 1.011 (1.002-1.021)* |
| Donor age                 | 1.009 (1.003-1.015)* |
| BMI of graft recipient    | 1.082 (1.058-1.107)* |
| Delayed graft function    | 0.684 (0.493-0.949)* |
| Chronic graft nephropathy | 1.462 (1.053-2.028)* |
| Acute rejection           | 0.985 (0.771-1.258)  |
| Diabetes                  | 0.92 (0.742-1.155)   |
| Hypertension              | 0.861 (0.671-1.106)  |

\* $p < 0.01$

**Figure 1: Evolution of the patients' average weight (in years)**



**Figure 2: Evolution of the patients' average BMI (in years)**



## ANEXO II

# WEST INDIAN MEDICAL JOURNAL

Telephone: (876) 927-1214  
Fax: (876) 927-1846  
Website: <http://www.mona.uwi.edu/fms/wimj>  
E-mail: [wimj@uwimona.edu.jm](mailto:wimj@uwimona.edu.jm)

Faculty of Medical Sciences  
The University of the West Indies  
Mona, Kingston 7  
Jamaica, WI



August 02, 2021

Dr R Castillo  
Nursing Department  
Faculty of Health Science  
University of Granada  
Spain

Dear: Antonio Liñán González, Raquel García Pérez, Juan Bravo Soto, Rafael Fernández Castillo

Your manuscript, number **2021-316** entitled:

**“Study of Mineral Density and bone alterations after kidney transplantation”**

has been accepted for publication in the West Indian Medical Journal. If you wish to have reprints of your paper, please give us a written order immediately, on receipt of this letter. Fifty (50) is the minimum number of reprints that can be bought. The cost of 50 black and white reprints of 1–4 pages is US\$120.00 (most articles are between 1–4 pages). Articles exceeding four pages will cost US\$150.00. Colour reprints cost US\$150.00 for one to four pages while five page and above cost US\$180.00. If figures or photographs are included in your paper, please specify whether colour or black and white publication is required. There will be a charge of US\$50.00 for each colour figure or photograph. Black and white images attract no charge.

You may opt to fast-track your manuscript by publishing it in our open access journal, WIMJ Open, at a cost of US\$1000, payable before publication. Please visit <http://www.mona.uwi.edu/fms/wimj> for more information. Payment for reprints or colour reproduction is not required if publishing in WIMJ Open.

Yours Sincerely,

**Adenike Ovundah (Mrs.) Administrative Editor**

## **Study of Mineral Density and bone alterations after kidney transplantation**

Authors:

Antonio Liñán González<sup>1</sup>, Initials ALG email: antoniolg@ugr.es

Raquel García Pérez<sup>1</sup>, Initials RGP email: raquelgp@ugr.es

Juan Bravo Soto<sup>2</sup> Initials JBS email: falitos@gmail.com

Rafael Fernández Castillo<sup>1</sup> Initials RFC email: rafaelfernandez@ugr.es

1: University of Granada. Faculty of Health Sciences, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Avd de la Ilustración 60 CP18016 Granada/Spain.

2: Academic Medical Center Virgen de las Nieves, Nephrology Department. Av. de las Fuerzas Armadas, 2, 18014 Granada Spain.

Corresponding Author:

Dr. Rafael Fernández Castillo.

Universidad de Granada. Facultad de Ciencias de la Salud

Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud.

Avd de la Ilustración s/n 18071

Granada, España/Spain

Phone: Direct: +34 958248755

Mobile Phone: +34 607 855983

Email: rafaelfernandez@ugr.es

## **Abstract**

**Introduction.** Patients with chronic kidney disease frequently have low bone mass and a greater fracture risk. The aim of this research was to study the epidemiology of bone disorders with a view to recommending ways to attenuate alterations in bone mineral metabolism in kidney transplant recipients.

**Methods.** The sample population consisted of 282 kidney transplant patients, 170 men and 112 women (age range, 18–74 years), who were monitored over a period of two years. At the end of the first and second post-transplant year, bone mineral density (BMD) was measured in the lumbar spine, femur, and distal radius and ulna. Subjects were also checked for bone fractures as well as vascular and valve calcifications.

**Results:** As reflected in the measurements taken, osteopenia in the lumbar region increased from 32.9% in the first post-transplant year to 38.5% in the second year. In the femur, osteopenia rose from 49.3% (first year) to 51.5% (second year), and osteoporosis from 15.1% (first year) to 16.7% (second year). Osteoporosis in the distal radius and ulna increased by 9.8%. In subjects older than 55 years of age, these changes were even more pronounced since there was a 15.9% increase in osteopenia and a 7.2% increase in osteoporosis.

**Conclusions.** Our study showed a high prevalence of osteopenia and osteoporosis in all of the anatomical regions studied. There was also a high prevalence of vascular and valvular calcifications. It would be advisable to implement a training program that combines aerobic exercise with resistance exercises to increase their BMD.

**Keywords:** BMD; BMI; Graft Loss; Kidney Transplant; Osteoporosis, Osteopenia

## **Introduction**

Alterations in bone mineral metabolism are frequent in patients suffering from chronic kidney disease (CKD), and are a major cause of morbidity, poor quality of life, and extraskeletal calcifications associated with increased cardiovascular death (1). CKD is also associated with secondary hyperparathyroidism, osteomalacia, and adynamic bone disease (2). It is thus not surprising that kidney transplant recipients often suffer from low bone mineral density. Bone damage in such patients primarily stems from pre-existing bone disease caused by CKD, which is further aggravated by immunosuppressive therapy (3). Other factors that influence this loss of bone mass include gender, diabetes, dialysis time, alterations in vitamin D metabolism, hypogonadism, etc. (4).

CKD patients not only have a lower bone mass but are also at greater risk of fractures because of bone fragility. In fact, fracture risk increases as the kidney disease progresses and can be up to four times greater than in healthy subjects (5). Relative fracture risk increases by another 30% during the first three post-transplant years and shows a downward trend thereafter. However, recently, fracture rates appear to be gradually decreasing, which reflects a more effective implementation of immunosuppression and glucocorticoid minimization protocols (6).

Although at the time of the kidney transplant, most patients suffer from various bone metabolism disorders, bone mineral balance improves after transplantation because of the homeostasis of the functioning renal graft (most have a glomerular filtration rate of 30-60 ml/min). Even so, a certain decrease in bone mineral density (BMD) can still be observed (7).

The main clinical implication of low BMD is fracture risk due to osteoporosis. This occurs because in the first six months after transplant, there is a rapid bone loss that mainly affects the cancellous bone. In the lumbar spine, this loss is 1.5% per month, which

significantly increases fracture risk (8). However, the frequency of fractures after kidney transplantation varies, depending on the site.

Fractures in the lumbar spine, thoracic spine, ribs, and pelvis are quite common, although they rarely occur in the arms and legs (9). Therefore, the total reversibility of bone alterations is often not possible because of the incomplete restoration of kidney function, graft failure, and chronic administration of medication, such as immunosuppressants, which negatively interact with bone metabolism (10,11,12). These findings highlight the importance of implementing prophylactic measures from the moment of transplantation (13,14,15).

The aim of this research was to study the epidemiology of bone alterations with a view to recommending ways to attenuate bone mineral metabolism disorders in kidney transplant recipients.

## **Materials and Methods**

### **Subjects**

The sample population in this research study consisted of 282 kidney transplant patients, 170 men and 112 women, 18–74 years of age, who were being treated at the kidney transplant consultation of the Virgen de las Nieves University Hospital in Granada (Spain). The subjects were not randomly selected and their participation in the study was determined by the fact that they periodically visited the consultation for follow up and check-ups. The subjects were monitored for a two-year period after their kidney transplant.

A cut-off point of 55 years was chosen because at that age, the vast majority of women are already experiencing menopause, which is the start of many of the physiological changes that affect the variables studied in this research.

## **Methods**

### **Bone mass measurement**

Bone mineral density measurements in the lumbar spine, femur, and distal radius were performed with dual energy X-ray absorptiometry (DXA), using a hologic QDR-4500 X-ray bone densitometer. This densitometer quickly and accurately measures bone mineral content in grams and bone mineral density in  $\text{gr}/\text{cm}^2$  by means of quantitative digital techniques. Precision is higher than 1%, with a variation coefficient of 1%, for a  $\text{BMD} = 1 \text{ gr}/\text{cm}^2$ , where the spatial resolution is 1.5%. Measurements were made twelve and twenty-four month after transplantation. All results are expressed in T-score values.

The T-score (number of standard deviations [SDs] of an individual's bone mineral density compared to a healthy reference population), was classified according to the following WHO criteria:

- normal bone density:  $\text{T-score} \geq -1$
- osteopenia:  $\text{T-score} < -1$  and  $> -2.5$
- osteoporosis:  $\text{T-score} \leq -2.5 \text{ SD}$

The participants in the study were classified in two groups: (1) subjects with a normal BMD and a T-score of  $\geq -1$ ; (2) subjects with a low or pathological BMD and a T-score of  $< -1$ .

BMD measurements were taken after the first and second post-transplant year. To check for bone fractures and vascular calcifications, all patients were given a two-dimensional echocardiogram to detect valvular calcification. A lateral plain radiograph of the abdomen was also obtained of the last two thoracic vertebrae and the first two sacral vertebrae to identify abdominal aorta calcification in the areas in front of the lumbar vertebrae.

### **Immunosuppression regimen**

The immunosuppression regimen followed by the patients was the following: steroids (Ste) associated with mycophenolate mofetil (MMF), Tacrolimus (Tac), CD25, Cyclosporin A, and Thymoglobulin (TMG). During the first four weeks, the patients received 20 mg/day of prednisone, administered in a single morning dose, which was progressively reduced until reaching a maintenance dose of 5–10 mg/day in the third month. The CsA dose, divided into two, was adjusted to maintain trough levels of 150–250 ng/ml during the first six months after transplant, and after that, trough levels of 100–150 ng/ml. The Tacrolimus dose, also divided into two, was adjusted to maintain levels of 10–15 ng/mL during the first three post-transplant months, after which it was tapered down to 5–8 ng/ml. The MMF dose, divided into two, oscillated between 1–2 gr/day.

In addition, anthropometric measurements of weight and height were performed with a balance/stadiometer (Perperson 113481). Weight was measured in kilograms and height in centimeters. The body mass index was calculated with the following formula:  $BMI = \text{weight (kg)} / [\text{height (m)}]^2$ . The patients were divided into two groups: (1) normal weight  $18.5 \leq BMI < 25$ ; (2) overweight  $25 \leq BMI \leq 30$ .

### **Statistical analysis**

The statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statics 20 software package. The results were expressed as frequencies, percentages, and means  $\pm$  standard deviation ( $\bar{X} \pm (SD)$ ).

## Results

The sample population in this research had a mean age of  $44.09 \pm 14.04$  years; a mean weight of  $66.24 \pm 13.77$  Kg; and a mean BMI of  $25 \pm 4.62$  Kg/m<sup>2</sup>. As can be observed in Table 1, a significant percentage of patients suffered from BMD disorders. BMD measurements in the lumbar spine area showed that 32.9% of the patients had osteopenia in the first post-transplant year, which rose to 38.5% in the second. However, this was not the case with osteoporosis. Measurements in the femoral area showed a similar pattern with osteopenia, which increased from 49.3% in the first post-transplant year to 51.5% in the second. There was also a slight increase in osteoporosis from 15.1% to 16.7%. However, the most striking changes occurred in the distal radius and ulna with a 9.8% increase in osteopenia and a 3.5% decrease in osteoporosis. Vascular and valvular calcification also increased by 8.3% and 0.4% respectively. There was also a higher incidence of carotid stenosis (Table 2) though not of bone fractures.

For purposes of gender comparison (Table 3), measurements in the lumbar area of male patients showed that osteopenia increased by 5.7% and osteoporosis by 5.6%. In contrast, female patients showed a 5.2% increase in osteopenia and a 7.2% increase in osteoporosis. As reflected in the femoral measurements, men experienced a 10.2% increase in osteopenia and a 1.5% increase in osteoporosis. Interestingly, this was not the case for women, who showed a 11.3% reduction in osteopenia and a 5.3% increase in osteoporosis. In the radius and ulna of male patients, there was a 1.2% increase of osteopenia and a 9.5% increase in osteoporosis. However, the results for female patients were quite different since there was a striking 29.5% increase in osteopenia and a 16.6% reduction in osteoporosis.

In regard to age (Table 4), for subjects younger than 55, there was hardly any increase in osteopenia and osteoporosis in the lumbar and femoral areas. However, osteoporosis in the radius and ulna increased by 12.2%, whereas osteopenia decreased by 11.7%. In contrast, in

subjects older than 55, the variation in measurements taken after the first and second post-transplant year was considerably more pronounced. In the lumbar area, there was a 15.9% increase in osteopenia and a 7.2% increase in osteoporosis. In the femoral area, osteopenia increased by 4.4% and osteoporosis by 8.7%. Although measurements in the distal radius and ulna showed no change in osteopenia, there was a 4.6% increase in osteoporosis.

Regarding the BMD in relation to patient age, 12 months after the kidney transplant (Figure 1), 24% of the subjects younger than 55 had a normal BMD, compared to 76% whose BMD was low/pathological (T-Score < 1 SD measured by DXA). In patients older than 55, only 1.8% had a normal BMD compared to 98.1%, who had a pathological BMD. In contrast, 24 months after transplant (Figure 2), 19.5% of the subjects younger than 55 years were found to have a normal BMD compared to 80.3% who had a pathological BMD. In the group of patients older than 55, 13.4% had a normal BMD and 89.6% had a pathological BMD.

Regarding BMI (Table 5), BMD measurements 12 and 24 months after the kidney transplant showed that in the normal BMI group, there was a 9% increase in patients with a pathological BMD whereas in the obese group, this increase was somewhat higher (9.8%).

## **Discussion**

The main finding of this research study was that kidney transplant patients tend to have a low BMD, which is negatively associated with bone turnover. The BMD was measured by DXA in a large population of kidney transplant patients. The results showed that median T-scores (expressing SD in relation to age and sex-matched control subjects) were below zero in all skeletal areas measured at 12 and 24 months after the kidney transplant.

This confirms that CKD-associated bone mineral disease (CKD-BMD) is evidenced in bone remodelling anomalies, bone fragility, and vascular or soft tissue calcifications (16-18). Based on the WHO criteria, an average of 48% of the sample population in this study suffered

from osteopenia and 27% from osteoporosis. There was a high prevalence of bone fragility, which worsened during the 24 post-transplant months. These prevalence rates coincide with the results obtained in previous studies (19).

A recent study (19) found that only 70% of the patients had a low BMD in the femur, lumbar spine, and radius one year after the kidney transplant. However, the mean age of the sample in (19) was 32 years, which was somewhat younger than the mean age in our study (44 years). Other research (20, 21) in which the mean age of the sample was closer to the age in our study also found a smaller percentage of patients with a low BMD (20, 21). However, the time periods of the measurements were different from ours (22).

In reference to the areas of measurement, our results showed similar percentages of patients with a low BMD in both the lumbar spine and proximal femur (65%). However, our study found higher percentages of osteoporosis in the lumbar spine at 24 months (30%) and osteopenia in the femur (50%). A recent study by Ozel et al. (21) obtained higher percentages of lumbar osteoporosis and osteopenia, 43% in both cases in the same 24-month time interval.

The BMD in the distal radius was higher than in the lumbar spine and femur, and showed a significant increase in percentages of osteopenia and osteoporosis, both at 12 and 24 months after transplantation. Nevertheless, in this same time period, there was a slight improvement (3.5%) in the percentage of patients with radial osteoporosis.

This may be due to the fact that the distal end of the radius is composed of trabecular bone covered by a thin cortical layer. Since the trabecular bone is metabolically more active than the cortical layer, biochemical anomalies affect the bones in which the trabecular component predominates to a greater extent. This could explain why the BMD of the femur, vertebrae, and radius was lower after a kidney transplant. In our study, approximately 36.8% of the patients presented osteoporosis in their radius at 12 months after transplantation, and osteopenia increased from 44.85 to 54.65%. This percentage is higher than that reported by

Ugur et al. (23) in which 2.5 years after transplantation, 52% of patients presented osteopenia/osteoporosis.

Osteoporosis and osteopenia are a serious complication in kidney transplant patients and affect 50%–80% of all graft recipients. As a result, 11%–40% of these patients suffer bone fractures. Although bone loss is highest 6–18 months after kidney transplantation, (24, 25), our results showed that the loss of bone mass was continuous. This increases the risk of fractures, which is further aggravated by age, calcium deficiency, vitamin D deficiency, physical inactivity, dyslipidemia, and overweight.

Regarding gender, our results indicated that men and women showed different percentages of osteopenia and osteoporosis, with slightly higher values of ulnar osteopenia for women. The literature reflects a lack of consensus on this subject. Some studies found significant differences in femur BMD and a significant negative association with the female gender (26). Similarly, other researchers (27) report a significantly lower percentage of post-transplantation osteoporosis in men (7.8%) than in women (35.2%).

In reference to age, not surprisingly, the BMD of the older patients in the sample was lower since aging is related to bone loss. Consequently, at 12 and 24 months post-transplantation, patients older than 55 years had a lower BMD. Our results coincide with those of another study (28) that analyzed 294 kidney transplant recipients older and younger than 45 years, which found that the femur T-score was lower among female recipients as well as among patients older than 45 years. Other research (22, 27) reported a significant correlation between a low BMD and patient age. Older patients were found to be at greater risk of bone loss.

Numerous studies have found that a low weight and body mass index (BMI) is a risk factor for osteoporosis in the general population (29–31). Various studies, however, question

this association and consider that a BMI greater than 30kg/m<sup>2</sup> does not provide more protection against osteoporosis than a BMI of 25–29.9kg/m<sup>2</sup>. In fact, results even show that a BMI greater than 40kg/m<sup>2</sup> is associated with an increased prevalence of osteoporosis (32). In our study, there were no significant findings regarding BMI.

Another typical finding is the presence of cardiovascular and valvular calcifications as well as aortic stenosis. In our study, the prevalence was 11.3% and 0.5% after transplantation although, as can be observed, the incidence is very high. Our results coincide with those of another study where the previously reported prevalence of vascular calcification (VC) determined by the plain radiographs of patients with CKD (stage 5D), ranged from 57% to 81% (33,34). However, when there is a longer follow-up period of up to 3-4 years post-transplantation with an improvement in kidney function and mineral metabolism, this attenuates the rate of VC progression in transplant recipients (35,36)

An important question is how to improve the bone mineral metabolism of these recipients, as well as to prevent dyslipidemia and obesity, regardless of the pharmacological method. In our view, such patients should be encouraged to engage in physical exercise. Firstly, the clinical status of the patients should be evaluated in order to adapt exercise to their needs, physical capacities, and resources. Health professionals should provide counselling for these graft recipients, provide guidelines for physical activity, and place them in contact with physical therapists, exercise facilities, and other external fitness installations. This personalized approach is necessary since it is the best way to effectively address the clinical concerns of the patients as well as their personal considerations and cultural values.

Nevertheless, some graft recipients have comorbidities that limit their ability to engage in physical activity. Unfortunately, very little research has focused on how exercise affects transplant recipients with multiple chronic diseases. Nonetheless, it is generally agreed that people with chronic conditions, such as heart disease, chronic obstructive pulmonary

disease, and arthritis, should exercise and would certainly benefit from participation in exercise programs.

According to recent research, even older adults with chronic health problems can engage in low-intensity activities (37). Exercise has a variety of health benefits for the general population, which include an improved quality of life, as well as a reduction in cardiovascular (CV) risk and chronic inflammation. However, in the beginning, this exercise should be moderate because of the effects of immunosuppression and altered body composition.

Twelve-week training programs that combine aerobic and resistance exercises have been found to increase lean muscle mass. However, there was little improvement in the fat mass, overall body weight, and BMI. Even when dietary counselling was incorporated into these programs, no additional benefits were observed (38).

In contrast, many studies insist that the best exercise to stimulate bone remodelling is weight-bearing exercise (39-40). This research recommends working the muscles that are most frequently used in daily activities by slowly performing repetitions two or three times per week. This slowness of repetition is necessary in order to strengthen the musculoskeletal system since the reduced mobility and lack of muscle strength of these patients is what causes their low BMD (41,42).

Based on the Mechanostat theory developed by Harold Frost, local deformation of the mechanical load stimulates bone cells and results in bone adaptation (i.e. bone tissues adapt to the stress applied to them) (42,43). Evidently, bones are subject to two load sources, including the ground reaction force and muscular force (43). As highlighted in the literature, the effects of muscle strength are more important and effective than the force of gravity (44). Therefore, resistance training with weights influences the bone mineral density of the long bones because it involves the activity of several muscle groups. In short, weight-bearing aerobic exercises

are the most effective way to increase BMD because they strengthen the muscles surrounding the hip joints and also back extensors and flexors (39).

In conclusion, alterations in the bone metabolism of kidney transplant patients are accompanied by a high prevalence of osteopenia and osteoporosis, as well as the presence of vascular and valvular calcifications, being this low BMD the one that is negatively correlated with bone turnover, predicting fractures. Research has shown that programs that combine aerobic exercise and physical resistance can increase BMD by 1% to 2.8%, depending on the exercise activity performed and its duration. Such exercise programs can be osteogenic and even restore the BMD of patients to pre-transplant levels despite the need to continue with immunosuppression regimens and glucocorticoids.

## **Bibliography**

1. Dey V, Farrah TE, Traynor JP, Spalding EM, Robertson SE, Geddes CC. Symptomatic fracture risk in the renal replacement therapy population. *Nephrol Dial Transplant* 2017 Jul 1;32(7):1211-1216.
2. Song L, Xie XB, Peng LK, Yu SJ, Peng YT. Mechanism and treatment strategy of osteoporosis after transplantation. *Int J Endocrinol* 2015;2015:280164.
3. Fishbane S, Hazzan AD, Jhaveri KD, et al. Bone parameters and risk of hip and femur fractures in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1063–1072.
4. Denburg MR, Kumar J, Jemielita T, et al. Fracture burden and risk factors in childhood CKD: results from the CKiD cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:543–550.
5. Sukumaran NS, Lenihan CR, Montez-Rath ME, et al. Temporal trends in the incidence, treatment and outcomes of hip fracture after first kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2014;14:943–951.
6. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, et al. The three-year incidence of fracture in chronic

kidney disease. *Kidney Int.* 2014;86:810–818.

7. West SL, Lok CE, Langsetmo L, et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Min Res.* (2015) 30:913–9.

8. Nishiyama KK, Pauchard Y, Nikkel LE, et al. Longitudinal HR-pQCT and image registration detects endocortical bone loss in kidney transplantation patients. *J BoneMineral Res.* (2015) 30:554–61.

9. Shahidi S, Ashrafi F, Mohammadi M, et al Low-dose pamidronate for treatment of early bone loss following kidney transplantation: a randomized controlled trial. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9:50–55.

10. Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD-mineral and bone disorder management in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(2):310–25.

11. Lou I, Foley D, Odorico SK, Levenson G, et al. How well does renal transplantation cure hyperparathyroidism? *Ann Surg.* 2015;262(4):653–9.

12. Prakobsuk S, Sirilak S, Vipattawat K, et al. Hyperparathyroidism and increased fractional excretion of phosphate predict allograft loss in long-term kidney transplant recipients. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(5):926–31.

13. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):191–203.

14. Perrin P, Kiener C, Javier RM, et al. Recent changes in chronic kidney disease-mineral and bone disorders and associated fractures after kidney transplantation. *Transplantation.* 2017;101(8):1897–905.

15. Bouqueneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(7):1282–96.

16. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR, et al. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:515–522.

17. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;56:1084–1093.
18. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int.* 2003;14:570–576.
19. Perrin P, Caillard S, Javier RM, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:2653–2663.
- 19 Canoz MB, Yavuz D, Altunoglu A, Yavuz R, Colak T, Haberal M. Successful Renal Transplantation, Bone Mineral Densitometry, and Affecting Factors. *Transplant Proc.* 2015 Jul-Aug;47(6):1813-9.
20. Govindarajan S, Khandelwal N, Sakhuja V, Jha V. Bone mineral density in patients with end-stage renal disease and its evolution after kidney transplantation. *Indian J Nephrol.* 2011 Apr;21(2):85-9.
21. Ozel L, Ata P, Ozel MS, Toros AB, Kara M, Unal E, et al. Risk factors for osteoporosis after renal transplantation and effect of vitamin D receptor Bsm I polymorphism. *Transplant Proc.* 2011 Apr;43(3):858-62.
22. Gupta AK, Huang M, Prasad GV. Determinants of bone mineral density in stable kidney transplant recipients. *J Nephrol.* 2012 May-Jun;25(3):373-83.
23. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res.* 2001 Oct;16(10):1863-70.
24. Gill JS, Rose C, Pereira BJ, Tonelli M. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2007;71:442-447.

25. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Sampaio MS, Jing J, Krishnan M, Nissenson AR, Danovitch GM, Kalantar-Zadeh K.. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant* 2011;11:725-736.
26. Bayat N, Einollahi B, Pourfarzian V, Alishiri G, Nemati E, Bagheri N, et al.. Bone mineral density changes within 11 months of renal transplantation in Iranian patients. *Transplant Proc.* 2007 May;39(4):1039-43.
27. Toro J, Gentil MA, Garcia R, Alvarez R, Valdivia MA, Roncero FG, et al. Osteoarticular pain and bone mineral density in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2003 Aug;35(5):1769-71.
28. Ahn HJ, Kim HJ, Kim YS, Kim MS, Huh KH, Kim JH, et al. Risk factors for changes in bone mineral density and the effect of antiosteoporosis management after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Sep;38(7):2074-6.
29. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res.* 1993 May;8(5):567-73.
30. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2003 Jan;14(1):19- 26.
31. Fawzy T, Muttappallymyalil J, Sreedharan J, Ahmed A, Alshamsi SO, Al Ali MS, et al. Association between Body Mass Index and Bone Mineral Density in Patients Referred for Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan in Ajman, UAE. *J Osteoporos.* 2011;2011:876309.
32. Canoz MB, Yavuz D, Altunoglu A, Yavuz R, Colak T, Haberal M. Successful Renal Transplantation, Bone Mineral Densitometry, and Affecting Factors. *Transplant Proc.* 2015 Jul-Aug;47(6):1813-9.

33. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1731– 1740.
34. Adragao T, Pires A, Lucas C et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1480–1488.
35. Marechal C, Coche E, Goffin E et al. Progression of coronary artery calcification and thoracic aorta calcification in kidney transplant recipients. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59: 258–269.
36. Seyahi N, Cebi D, Altiparmak MR et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 2101– 2107.
37. Cress ME, Buchner DM, Prohaska T, et al. Physical activity programs and behavioral counseling in older adult populations. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:1997–2003.
38. You HS, Chung SY, So HS, et al: Effect of a DanJeon Breathing Exercise Program on the quality of life in patients with kidney transplants: Transplantation proceedings. Elsevier; 2008;40:2324–6.
39. Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4):638–649.
40. Vincent KR, Braith RW. Resistance exercise and bone turnover in elderly men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(1):17–23.
41. Woo J, Hong A, Lau E, Lynn H. A randomised controlled trial of Tai Chi and resistance exercise on bone health, muscle strength and balance in community-living elderly people. *Age Ageing.* 2007;36(3):262–268.
42. Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the

bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. Bone Miner. 1987;2(2):73–85.

43. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2003;275(2):1081–1101.

44. Rosenstein BD, Greene WB, Herrington RT, Blum AS. Bone density in myelomeningocele: the effects of ambulatory status and other factors. Dev Med Child Neurol. 1987;29(4):486–494.

**Table 1. BMD measurements for anatomical areas, taken at 12 and 24 months after transplantation. Percentage of patients with BMD alterations.**

| BMD measurement area        | Normal % | Osteopenia % | Osteoporosis % |
|-----------------------------|----------|--------------|----------------|
| Lumbar [12 months]          | 37       | 32.9         | 30.1           |
| Lumbar [24 months]          | 30.8     | 38.5         | 30.7           |
| Femur [12 months]           | 35.6     | 49.3         | 15.1           |
| Femur [24 months]           | 31.8     | 51.5         | 16.7           |
| Radius and ulna [12 months] | 18.4     | 44.8         | 36.8           |
| Radius and ulna [24 months] | 12.1     | 54.6         | 33.3           |

**Table 2. Percentage of pre- and post-transplant skeletal alterations of the sample.**

|                                         | No % | Yes % |
|-----------------------------------------|------|-------|
| Pre-transplant vascular calcifications  | 45.8 | 54.2  |
| Post-transplant vascular calcifications | 37.5 | 62.5  |
| Pre-transplant valvular calcifications  | 18.2 | 81.8  |
| Post-transplant valvular calcifications | 17.8 | 82.2  |
| Carotid stenosis                        | 32.1 | 67.9  |
| Bone fracture                           | 94.8 | 5.2   |

**Table 3. BMD measurements by gender and anatomical area at 12 and 24 months after transplantation. Percentage of patients with BMD alterations.**

| Gender | BMD measurement area    | Normal % | Osteopenia % | Osteoporosis % |
|--------|-------------------------|----------|--------------|----------------|
| Male   | Lumbar [12 months]      | 38.1     | 33.3         | 28.6           |
|        | Lumbar [24 months]      | 26.8     | 39           | 34.2           |
|        | Femur [12 months]       | 39.5     | 39.5         | 21             |
|        | Femur [24 months]       | 29.3     | 51.2         | 19.5           |
|        | Radius-ulna [12 months] | 13.6     | 59.1         | 27.3           |
|        | Radius-ulna [24 months] | 5.3      | 57.9         | 36.8           |
| Female | Lumbar [12 months]      | 35.5     | 32.3         | 32.2           |
|        | Lumbar [24 months]      | 37.5     | 37.5         | 25             |
|        | Femur [12 months]       | 30       | 63.3         | 6.7            |
|        | Femur [24 months]       | 36       | 52           | 12             |
|        | Radius-ulna [12 months] | 25       | 25           | 50             |
|        | Radius-ulna [24 months] | 12.1     | 54.5         | 33.4           |

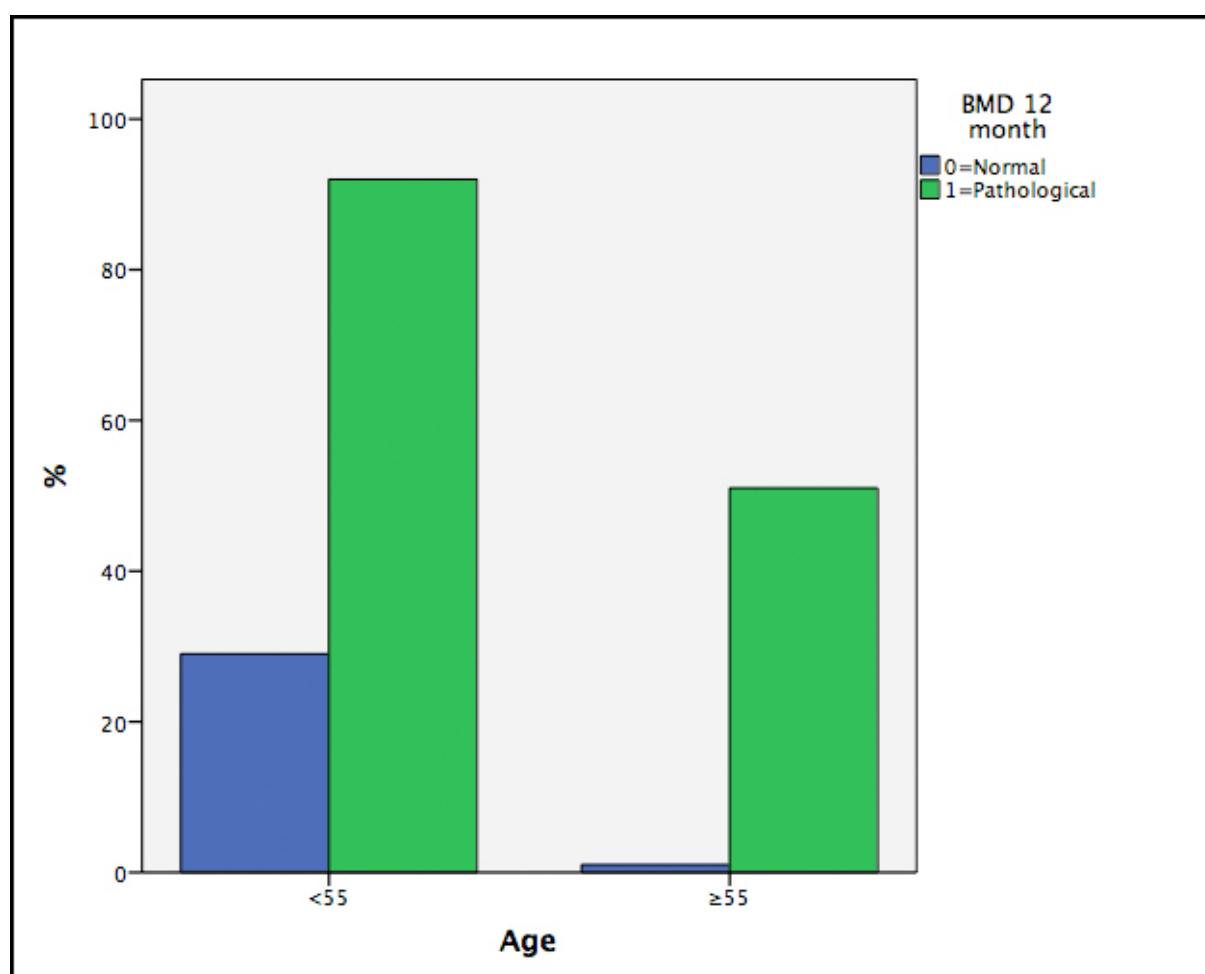
**Table 4. BMD measurements by age group (< 55 yrs. ≥ 55 yrs.) and anatomical area. Percentage of patients with BMD alterations.**

| Age       | BMD measurement area    | Normal % | Osteopenia % | Osteoporosis % |
|-----------|-------------------------|----------|--------------|----------------|
| <55 years | Lumbar [12 months]      | 32.7     | 36.7         | 30.6           |
|           | Lumbar [24 months]      | 34.9     | 37.2         | 27.9           |
|           | Femur [12 months]       | 36       | 46           | 18             |
|           | Femur [24 months]       | 37.2     | 46.5         | 16.3           |
|           | Radius-ulna [12 months] | 18.5     | 48.2         | 33.3           |
|           | Radius-ulna [24 months] | 18.2     | 36.5         | 45.5           |
| ≥55 years | Lumbar [12 months]      | 45.8     | 25           | 29.2           |
|           | Lumbar [24 months]      | 22.7     | 40.9         | 36.4           |
|           | Femur [12 months]       | 34.8     | 56.5         | 8.7            |
|           | Femur [24 months]       | 21.7     | 60.9         | 17.4           |
|           | Radius-ulna [12 months] | 13.7     | 54.5         | 31.8           |
|           | Radius-ulna [24 months] | 9.1      | 54.5         | 36.4           |

**Table 5. BMI value ranges and percentage of patients with normal and pathological BMD (normal and pathological), 12 and 24 months after transplantation.**

| BMI                          | Months    | Normal BMD % | Pathological BMD % |
|------------------------------|-----------|--------------|--------------------|
| $18.5 \leq \text{BMI} < 25$  | 12 Months | 14           | 86                 |
|                              | 24 Months | 5            | 95                 |
| $25 \leq \text{BMI} \leq 30$ | 12 Months | 17.2         | 82.8               |
|                              | 24 Months | 7.4          | 92.6               |

**Figure 1. Percentage of patients with a pathological and non-pathological BMD at 12 months after transplantation grouped by age (<55 years and  $\geq 55$  years).**



**Figure 2: Percentage of patients with a pathological and non-pathological BMD at 24 months after transplantation grouped by age (<55 years and  $\geq 55$  years).**

