

Original

Fenotipo de Cintura Hipertriglicéridémica en la población con Enfermedad Renal Crónica. Cohorte NEFRONA

Sara Bielsa-Gracia^{a,*}, Luis Miguel Lou^b, José Antonio Gimeno^c, Olga Gracia-García^a, Ignacio López-Alejandre^a y Elvira Fernández^d

^a Unidad de Nefrología, Hospital de Alcañiz, Alcañiz, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^d Directora del Institut de Recerca Biomèdica de Lleida

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de agosto de 2019

Aceptado el 10 de diciembre de 2019

On-line el 31 de mayo de 2020

Palabras clave:

Triglicéridos

Perímetro abdominal

Enfermedad renal crónica

Aterosclerosis

Enfermedad cardiovascular

R E S U M E N

Antecedentes y objetivo: El fenotipo de cintura hipertriglicéridémica (FCH) se define para población general. La Enfermedad Renal Crónica (ERC) asocia cambios en la composición corporal, elevada comorbilidad y una epidemiología reversa en relación con el colesterol y el índice de masa corporal. Nuestro objetivo fue identificar los puntos de corte en población con ERC y analizar su relación con el riesgo cardiovascular (RCV).

Métodos: Incluimos 2271 enfermos renales de la cohorte NEFRONA. Seleccionamos los puntos de corte de triglicéridos y cintura mediante análisis de quintiles y curvas ROC, utilizando presencia de enfermedad aterosclerótica moderada-severa (EA2-3) como variable resultado. Analizamos la prevalencia del mismo y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular, incluimos análisis de regresión multivariable para medir la magnitud de su efecto frente a las variables EA2-3 y evento o muerte cardiovascular (EoMCV).

Resultados: Seleccionamos los puntos de corte: Triglicéridos ≥ 143 mg/dl con cintura > 102 cm en varones o 94 cm en mujeres (Sensibilidad 26%; Especificidad 87%). La prevalencia del FCH específico fue 22.4%, sin diferencias entre estadios de ERC. Asoció aumento de riesgo independiente frente a EA2-3 (OR 1.61; IC 95%: 1.12-2.32, $p = 0.011$) y EoMCV (HR 3.08; IC 95%: 1.66-5.72, $p = 0.000$). Identificamos una interacción entre FCH y fósforo.

Conclusiones: Adaptar la definición del FCH en la población con ERC mejora su rendimiento diagnóstico. Identifica un RCV adicional en una población donde otros métodos de cribado no han mostrado utilidad, siendo de fácil acceso clínico. Su interacción con los niveles de fósforo podría reflejar un papel en la regulación del metabolismo óseo-mineral.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sbielsag@salud.aragon.es (S. Bielsa-Gracia).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.12.005>

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hypertriglyceridaemic waist phenotype for Chronic Kidney Disease population: NEFRONA cohort

A B S T R A C T

Keywords:

Triglycerides
Waist circumference
Chronic kidney disease
Atherosclerosis
Cardiovascular disease

Background and objective: The hypertriglyceridaemic waist (HTW) phenotype is defined for the general population. Chronic kidney disease (CKD) tends to bring on changes in body composition, is associated with higher comorbidity than the general population and, furthermore, shows reverse epidemiology with related prognostic variables like cholesterol and body mass index. Our objective was to identify cut-off points in the population with CKD and to analyse its relationship with cardiovascular risk (CVR).

Methods: We included 2271 CKD patients from the NEFRONA cohort. Triglyceride and waist cut-off points were selected through quintiles analysis and receiver operating characteristic (ROC) curves evaluation, using the presence of moderate to severe atherosclerosis score (AS 2-3) as outcome variable. Then, we analysed HTW prevalence and its association with other cardiovascular risk factors, and we measured the magnitude of its effect on AS 2-3 and cardiovascular event or death (CVEoD) by multivariate regression analysis.

Results: We selected the cut-off points: triglyceride concentrations ≥ 143 mg/dl with waist circumference values >102 cm in men and 94 cm in women (sensitivity 26%; specificity 87%). Specific HTW prevalence was 22.4%, without significant differences between CKD stages. The multivariate regression analysis shows specific HTW as an independent AS 2-3 (OR 1.61; 95% CI: 1.12-2.32, $p=0.011$) and CVEoD (HR 3.08; 95% CI: 1.66-5.72, $p=0.000$) risk factor. An interaction between phosphorus level and specific HTW was identified.

Conclusions: Adapting the HTW definition might improve specificity to assess cardiovascular risk in the population with CKD. It identifies an additional CVR in a population in which other screening methods have not proven to be useful, and it is easily clinically accessible. Its interaction with phosphorus levels suggests an association between HTW and bone-mineral metabolism regulation.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad cardiovascular es la causa más importante de mortalidad en la Enfermedad Renal Crónica (ERC). Keith et al.¹ señalaron que esta población presentaba un riesgo superior de morir a consecuencia de un evento cardiovascular que de iniciar diálisis. En los últimos años, distintas investigaciones se han centrado en la búsqueda de nuevos instrumentos que identifiquen este riesgo frente a las escalas de riesgo tradicionales no válidas en la ERC. El empleo de la ecografía carotídea y el índice tobillo-brazo (ITB) han mostrado utilidad como marcadores de cribado de aterosclerosis subclínica en estos pacientes². No obstante, ambas exploraciones requieren de equipación tecnológica específica que no siempre es accesible en la práctica clínica diaria.

Por el contrario, el acceso a la medida simultánea de los niveles de triglicéridos y la cintura no supone un esfuerzo diagnóstico importante y permite definir el fenotipo de cintura hipertriglicéridémica (FCH). El FCH ha mostrado utilidad en población general para la detección de la denominada *triada metabólica aterogénica* (TMA): hiperinsulinemia, hiperlipoproteinemia B y elevación de partículas densas de colesterol LDL (sdLDL-C)³. Es más, se presenta como un instrumento útil de cribado de enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular^{4,5}.

Zhe et al.⁶ identificaron una relación entre el FCH y un aumento del grosor íntima-media carotídeo (GIMc) en población con ERC. Sin embargo, sabemos que esta enfermedad asocia una comorbilidad superior a la de la población en la que el FCH fue inicialmente definido, con una fisiopatología para el desarrollo de enfermedad cardiovascular compleja y con características diferenciales en relación con el metabolismo lipídico y la obesidad, así como una tendencia a desarrollar cambios en la composición corporal. Por ello, nuestra hipótesis plantea la existencia de unos puntos de corte del FCH diferentes en individuos con ERC. No hemos identificado estudios que hayan evaluado esta posibilidad con anterioridad. En este trabajo, trataremos de identificar los puntos de corte del FCH que mejor detecten un aumento del riesgo cardiovascular (RCV) en la población con ERC.

Material y métodos

Diseño del estudio y participantes

El estudio NEFRONA fue diseñado como estudio de cohortes observacional prospectivo y multicéntrico para la evaluación de presencia de enfermedad aterosclerótica (EA) subclínica y análisis del valor predictivo del estudio de ultrasonidos carotídeo/femoral. Incluyó pacientes entre octubre de 2010 y junio

de 2012, procedentes de 81 hospitales o clínicas de diálisis representativos de toda España. Los detalles metodológicos del estudio han sido previamente publicados⁷⁻⁹.

En nuestro análisis, incluimos 2271 individuos con ERC. Los criterios de inclusión fueron edad entre 18 y 74 años, con filtrado glomerular estimado (FGe) inferior a 60 mL/min/1.73 m² [estimado con la ecuación CKD Epidemiology Collaboration creatinine equation (CKD-EPI) de 2009] o un cociente albúmina/creatinina en orina (CACo) mayor de 30 mg/g. Los criterios de exclusión fueron los mismos de la cohorte NEFRONA [evento cardiovascular previo, infección activa (VIH, tuberculosis), embarazo, trasplante de órganos, esperanza de vida < 1 año], excluyendo adicionalmente a los pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal por ausencia de registro del perímetro abdominal en este subgrupo.

Datos clínicos, antropométricos y bioquímicos

A su inclusión, los pacientes completaron un cuestionario que incluía las variables clínicas. Todos los datos antropométricos fueron obtenidos mediante métodos estandarizados⁷. La cintura fue medida en centímetros a la altura del ombligo. Los parámetros bioquímicos fueron obtenidos mediante análisis de sangre rutinario extraído en un periodo de 3 meses antes o después de la primera exploración vascular. El estudio NEFRONA prestó especial atención a parámetros sensibles como los niveles de paratohormona (PTH_i) en individuos en diálisis, niveles de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) y de vitamina 25(OH)D₃⁹.

Evaluación de la aterosclerosis

Información técnica detallada de los métodos de evaluación de aterosclerosis subclínica también ha sido previamente descrita⁷. Todos los estudios fueron desarrollados con protocolos estandarizados por tres equipos itinerantes que incluían una enfermera y un técnico de radiodiagnóstico.

Se llevó a cabo un estudio ecográfico carotídeo y femoral, junto con la medida del ITB en el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio. Un score de EA fue definido de acuerdo a los siguientes criterios: EA0 (sin ateromatosis), ITB > 0.9 y GIMc < 90° percentil del valor de referencia; EA1 (leve), ITB entre 0.7-0.9 o GIMc ≥ 90° percentil; EA2 (moderada), placa carotídea con estenosis < 75%; y EA3 (severa), ITB < 0.7 o placa carotídea con estenosis ≥ 75%.

Principios éticos

El estudio NEFRONA se desarrolló de acuerdo con los criterios acordados en la Declaración de Helsinki, y todos sus participantes otorgaron un consentimiento informado. El presente estudio fue aprobado por el Comité de ética en la Investigación de Aragón.

Métodos estadísticos

Los datos se presentan mediante medianas ± rangos intercuartílicos para variables continuas y como frecuencias o porcentajes para variables categóricas. Las diferencias entre medianas han sido evaluadas por el test de Mann Whitney

dado que la mayoría de las variables seguían una distribución diferente de la normal. Las variables categóricas fueron comparadas mediante el test Chi-cuadrado de Pearson. Se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones entre columnas en variables multicategóricas.

Para seleccionar los puntos de corte del FCH específicos de pacientes con ERC se utilizaron métodos estadísticos diferentes. El primer lugar, un análisis de quintiles. Además, se realizó un análisis de curvas ROC y el cálculo del índice de Youden, como medida de optimización de los puntos de corte.

La relación entre el FCH y la EA2-3 fue valorada mediante análisis de regresión logística multivariable. Adicionalmente, evaluamos la magnitud del efecto de este fenotipo frente al desarrollo de un evento o mortalidad cardiovascular (EoMVC) en 48 meses de seguimiento, con análisis de regresión de Cox multivariable. Se seleccionaron como posibles factores de confusión aquellas variables con asociación significativa en el análisis estratificado de Mantel-Haenszel y en el análisis univariante, así como potenciales variables confusoras descritas en la literatura. Utilizamos también un procedimiento por pasos hacia delante para desarrollar los modelos de regresión multivariable, incluyendo las variables que mostraron una contribución significativa en la identificación de EA2-3 o EoMVC de acuerdo al test de razón de probabilidades. También se incluyeron las variables sin significación estadística que modificaban el valor del coeficiente (β) del FCH más de un 10% cuando eran retiradas del modelo. Adicionalmente, realizamos una búsqueda de posibles interacciones con la variable FCH en ambos modelos. Se consideró significativo un *p* valor < 0.05.

Resultados

Características demográficas y clínicas

Se incluyeron 2221 individuos (80 ERC G1-2 y A2-3; 888 ERC G3a-b, 852 ERC G4-5 y 451 en hemodiálisis). El 61.7% eran varones, con mediana de edad 62 años. 25.8% eran diabéticos, 89.3% hipertensos y 44.2% no fumadores. La prevalencia de dislipemia fue 65.3% y la proporción de individuos que recibía tratamiento hipolipemiente 63.4%. 1825 pacientes fueron evaluados mediante ecografía carotídea/femoral (15.5% EA0, 13.2% EA1, 65.9% EA2 y 5.3% EA3).

Seleccionamos la presencia de EA_{≥2} como variable resultado para establecer los puntos de corte de triglicéridos y cintura porque estos estadios, y no los inferiores, se asociaron de forma estadísticamente significativa con la variable combinada EoMVC (*p* < 0.05 mediante la corrección de Bonferroni).

Selección de los puntos de corte

Estudiamos cada variable diagnóstica por separado y en diferentes subgrupos muestrales. Por un lado, evaluamos los triglicéridos en el grupo completo de pacientes con ERC, y por otro, sólo en el subgrupo que no recibía tratamiento farmacológico con hipolipemiantes. La variable cintura fue valorada por separado en hombres y mujeres.

El análisis de quintiles y curvas ROC se muestra en las figuras 1-2. Para la variable triglicéridos, seleccionamos niveles

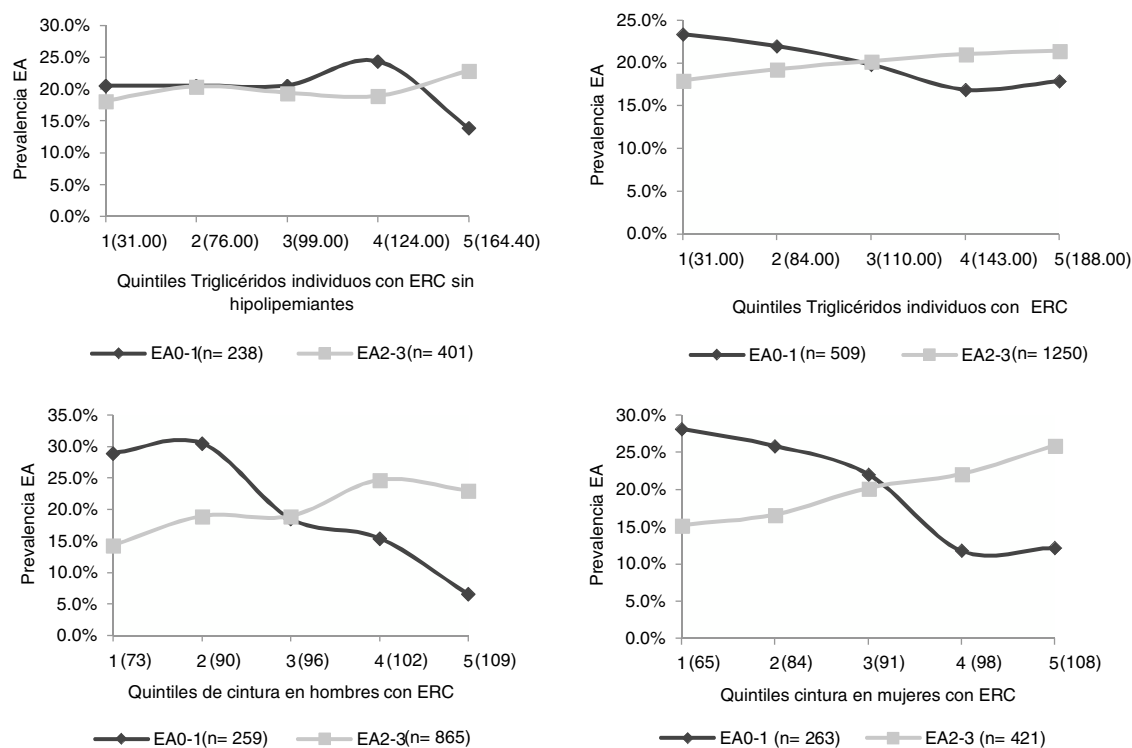


Figura 1

superiores a 143 mg/dl (1.6 mmol/L) en base a dos aspectos: primero, lo individuos sin hipolipemiantes que mostraban un punto de corte óptimo superior, son menos representativos de la población con ERC debido a la elevada prevalencia de dislipemia en la misma. En segundo lugar, seleccionando el valor 143 mg/dl en este subgrupo, no se producía una variación importante en la sensibilidad/especificidad frente a la variable resultado, si lo comparamos con el punto de corte asociado al quintil 5 y el máximo índice de Youden (164.5 mg/dL ó 1.9 mmol/L). Para la variable cintura seleccionamos los puntos de corte 102 cm en varones y 94 cm en mujeres, atendiendo fundamentalmente al máximo índice de Youden y sin considerar los valores decimales para mayor simplicidad.

El FCH definido de forma específica en individuos con ERC por estos puntos de corte se asoció a una sensibilidad del 26%, una especificidad del 87%, un valor predictivo positivo del 83%, un valor predictivo negativo del 32%, un cociente de probabilidad positivo de 1.9 y un cociente de probabilidad negativo de 0.85 para la detección de formas moderadas o severas de EA.

Prevalencia del FCH
La frecuencia de individuos con FCH específico fue del 22.4% (486/2170). Observamos un aumento de la misma asociado a la edad, alcanzando su máximo valor en el subgrupo entre 63-68 años (30.3%), que a su vez fue en el único en el que identificamos diferencias en razón al sexo (26.1% en varones y 37.9% en mujeres, $p < 0.05$ con análisis de Bonferroni). La prevalencia tiende a disminuir en el grupo de individuos en hemodiálisis (19.5% en hemodiálisis vs. 21.5% en ERC G1-3b y 24.7% en G4-5, $p=0.147$), aunque, sin alcanzar significación estadística a diferencia de lo que observamos con otras

variables relacionadas con la obesidad como índice de masa corporal o síndrome metabólico definido por los criterios de la International Diabetes Federation.

FCH y riesgo cardiovascular

Evaluamos la asociación del FCH con otros factores de RCV mediante la definición establecida en población general y la específica. El FCH se asoció a niveles superiores de presión arterial, presión de pulso, índice aterogénico, colesterol no HDL, apolipoproteína B, índice de resistencia a la insulina, PCRus, junto con niveles inferiores de vitamina 25OHD₃, bajo las dos definiciones. Sin embargo, sólo la definición específica se asoció significativamente con la presencia de EoMCV (tabla 1). Mediante análisis de regresión multivariable (tabla 2) observamos que la magnitud del efecto de este último se mantiene significativa tras ajustar los modelos por las principales variables confusoras identificadas tanto para la variable EA2-3 (OR 1.61; IC 95%: 1.12-2.32, $p=0.011$ vs. OR 1.09; IC 95%: 0.80-1.50, $p=0.580$) como para la variable combinada EoMCV (HR 3.08; CI 95%: 1.66-5.72, $p=0.000$ vs. HR 1.08; CI 95%: 0.71-1.64, $p=0.728$). Un hallazgo llamativo fue la identificación de una interacción entre el FCH específico y los niveles de fósforo respecto a la variable EoMCV. El análisis de regresión multivariable estratificado por niveles de fósforo mostró que dicha asociación se mantenía significativa sólo en individuos con niveles de fósforo inferiores a 3.5 mg/dl (HR 2.80; IC 95%: 1.59-4.92, $p=0.000$). Ampliando la estratificación por estadios de ERC, la interacción sólo se mantuvo significativa en el subgrupo en estadio G4-5 (tabla 3).

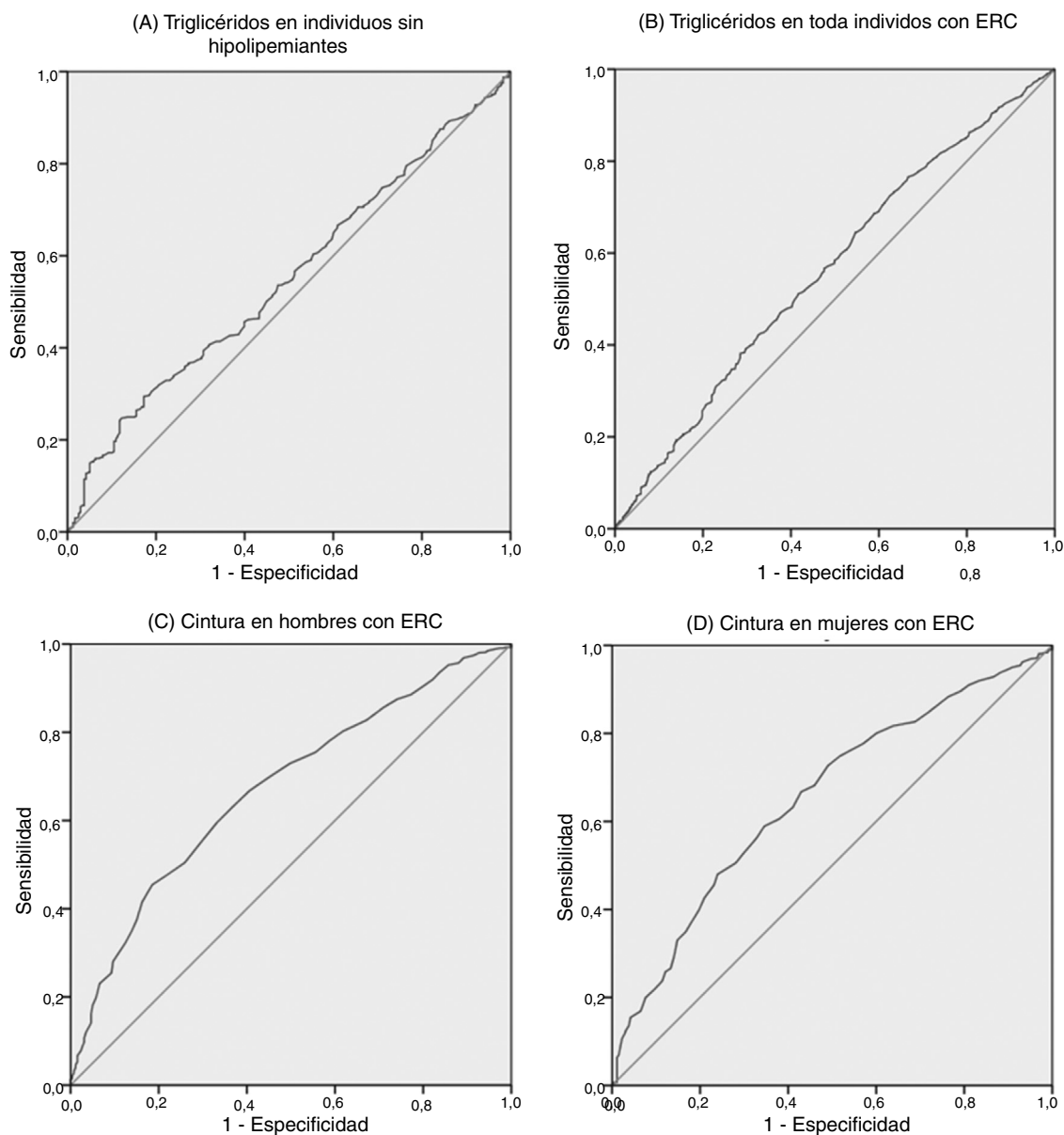


Figura 2

Discusion

Frente a los puntos de corte seleccionados para definir el FCH en población *Europids* (triglicéridos superiores a 177 mg/dl en varones o 133 mg/dl en mujeres, junto a una cintura superior 90 cm en varones u 85 cm en mujeres)^{3,10}, en este trabajo hemos observado que niveles superiores a 143 mg/dl combinados con una cintura superior a 102 cm en varones ó 94 cm en mujeres permiten optimizar el rendimiento diagnóstico de esta herramienta en población con ERC. La variación podría explicarse por distintos motivos, en primer lugar, a diferencia de la población general, donde los puntos de corte se seleccionaron identificando factores de RCV no tradicionales (los que definen la TMA), nosotros hemos utilizado como variable resultado la presencia de una lesión aterosclerótica en estadio subclínico, pero ya establecida. Por otro lado,

nuestra cohorte de enfermos renales presentaba mayor edad y comorbilidad comparada con la de los estudios originales (mediana de edad 43.1 años, no obesos, sin tratamiento frente a enfermedad coronaria, diabetes, dislipemia o trastornos endocrinos)^{3,10}.

La prevalencia del FCH fue considerable independientemente de la definición empleada. La definición específica muestra un aumento de la misma con la edad al igual que se ha descrito previamente en población sin ERC^{11,12}, alcanzando el mayor pico en mujeres en edad postmenopáusica. Otros autores han mostrado con anterioridad un aumento de la grasa visceral en mujeres con esta condición y lo han relacionado con una disminución en los niveles séricos de estrógenos y sulfato de dehidroepiandrosterona^{13,14}.

Identificamos una asociación entre la presencia de este fenotipo y diversos factores de RCV. Así, al igual que en estudios en población sin ERC^{3,10}, observamos asociación

significativa con la triada metabólica aterogénica, incluyendo el aumento de niveles de apolipoproteína B y de la resistencia a la insulina. Pese a no disponer de la determinación de niveles de sdLDL-C, observamos su asociación con niveles superiores de colesterol no HDL, parámetro que ha mostrado buena correlación con el mismo ($r=0.76$)¹⁵. También identificamos una asociación con la elevación de los niveles de PCRus a límites considerados de mayor RCV (>2 mg/L)¹⁶. Los individuos con FCH presentaron niveles superiores de presión arterial sistólica y presión de pulso, lo que sugiere mayor rigidez vascular, sin embargo, no detectamos diferencias en la calcificación vascular valorada por la presencia de un ITB >1.2 . De forma similar a lo descrito en individuos con obesidad, el FCH se asoció a un descenso en los niveles de 25OHD₃. Teniendo en cuenta los peores resultados pronósticos asociados a niveles <30 ng/dL en pacientes con ERC¹⁷, nos preguntamos si su cribado y suplementación podría ser especialmente beneficiosa en estos individuos.

El análisis de regresión mostró asociación independiente entre el FCH específico y la presencia de EA2-3. En relación a las variables seleccionadas para el ajuste del modelo, es de destacar que algunas fueron seleccionadas a partir de la revisión de la literatura, incluidas publicaciones previas realizadas con la cohorte NEFRONA^{9,18-21}. En dichos trabajos, destaca el desarrollo de una exhaustiva valoración de factores de riesgo asociados a la presencia de placa de ateroma, ITB patológico o la progresión de la EA en pacientes con ERC. En base a los mismos seleccionamos variables como los niveles de fósforo asociados a mayor RCV en función del género (superiores a 3.5 mg/dl en varones y de 5 mg/dl en mujeres)²⁰ o el efecto significativo de la interacción entre los niveles de ferritina y la edad²¹.

Así mismo, el FCH específico se comportó como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EoMCV. Sin embargo, observamos que dicho efecto dependía de la interacción con los niveles séricos de fósforo, siendo significativo únicamente en pacientes con fósforo inferior a 3.5 mg/dl al inicio del estudio. En análisis estratificado por estadios de ERC, la interacción sólo mantuvo su significación en estadios G4-5. Garagarza et al²². reflejaron una asociación entre la hipofosforemia y un aumento de la mortalidad en formas avanzadas de ERC, señalando que la presencia de hipoalbuminemia e hipervolemia actuaban como posibles variables confusoras en estos pacientes. En nuestro trabajo, no pudimos evaluar dicha información al final del seguimiento, pero los valores de albúmina al inicio, no modificaron los resultados obtenidos. Por otro lado, cabe considerar el posible papel de las adipocinas en estas asociaciones. Así, en población con ERC se describe el descenso del FG como el principal determinante de la elevación de los niveles de adiponectina, que aumentan de forma logarítmica a partir del estadio 4, mientras que el índice de masa corporal constituye el principal determinante de la elevación de la leptina²³. Por ambas vías, los pacientes en estadios G4-5 con FCH podrían presentar elevación de ambas adipocinas. Más recientemente, se ha descrito la influencia del tejido adiposo sobre la regulación del metabolismo óseo-mineral. En pacientes obesos, el tejido adiposo incrementa la liberación de factores asociados a la estimulación de FGF-23, como interleucina-6, factor de necrosis tumoral-alfa y leptina.

Por otro lado, estudios experimentales en modelos murinos transgénicos con sobreexpresión de adiponectina, muestran como una sobrecarga de fósforo en la dieta se asocia a la elevación de los niveles de FGF-23 y de la excreción de fósforo. No en vano, FGF-23 se relaciona con el desarrollo de cardiopatía estructural y enfermedad cardiovascular en población con ERC²⁴⁻²⁶. Con todo, la asociación entre FCH y EoMCV identificada en individuos con fósforo más bajo podría guardar relación con estos mecanismos fisiopatogénicos. Sin embargo, en nuestro análisis no contamos con información suficiente para poder confirmar esta hipótesis.

El análisis de regresión multivariable mostró un efecto significativo del fenotipo que englobó también a la población en hemodiálisis. En la misma línea, Postorino et al²⁷. estudiaron a pacientes en hemodiálisis, describiendo un incremento progresivo en la mortalidad cardiovascular y por todas las causas desde excesos fijos de triglicéridos de 50 mg/dl en pacientes con cintura superior a 95 cm, al mismo tiempo que un descenso en la misma, conforme aumentan los triglicéridos, en pacientes con límites de cintura inferiores. Así pues, nuestros resultados, junto a estos hallazgos, sugieren la necesidad de considerar una definición específica en población en hemodiálisis.

Las principales fortalezas de este estudio son las propias de la cohorte NEFRONA, que contó con una muestral poblacional representativa del todo el territorio español, junto a la recopilación de información de un amplio número de variables que nos ha permitido llevar a cabo un búsqueda potente y posterior ajuste por numerosos factores de confusión. Así mismo, el Proyecto NEFRONA llevó a cabo un riguroso diseño metodológico⁷⁻⁹. Finalmente, es reseñable la ausencia de eventos cardiovasculares previos a la inclusión de los pacientes en el estudio, lo cual nos ha permitido identificar unos puntos de corte que podrían tener utilidad en la detección de un RCV incrementado, todavía en estadios subclínicos.

Este trabajo también cuenta con varias limitaciones. La primera es que hemos utilizado datos obtenidos transversalmente para inferir una relación longitudinal. Además de los modelos que hemos seleccionado, otras posibles variables confusoras podrían estar implicadas, por lo que serían necesarios otros estudios prospectivos que establezcan una relación causal más precisa. En segundo lugar, sería necesario completar el estudio con un análisis de validación externa. En tercer lugar, el grupo de individuos en estadio G1-2 y A >1 fue reducido, no obstante, tratamos de controlar este sesgo aplicando en los análisis la corrección de Bonferroni. Finalmente, dada la ausencia en la cohorte de pacientes trasplantados renales y la exclusión añadida de pacientes en diálisis peritoneal por ausencia del registro de la cintura, no podemos generalizar nuestros resultados a ninguna de estas dos subpoblaciones. A este respecto, existen en la actualidad trabajos que establecen la técnica adecuada de medida de la cintura en población en diálisis peritoneal y relacionan este tratamiento con un aumento progresivo de la misma, que a su vez se asocia independientemente con el descenso de los niveles de adiponectina^{28,29}. Al mismo tiempo, diversas publicaciones relacionan el estado inflamatorio, riesgo de diabetes y pronóstico cardiovascular tras el trasplante renal con el perímetro abdominal y otros marcadores de obesidad visceral³⁰⁻³².

Por todo ello, sería muy interesante poder estudiar el FCH en ambas poblaciones.

En conclusión, ajustar los límites de la definición del FCH parece necesario en la población con ERC. El FCH específico de esta población representa una herramienta sencilla que puede ser de ayuda en consulta para identificar a un grupo de pacientes renales con un RCV adicional y ello incluye también a la población en hemodiálisis. Nuestros resultados despiertan el interés por el desarrollo de estudios que evalúen el papel de la obesidad visceral en la regulación del metabolismo óseo-mineral en pacientes con ERC, así como trabajos con diseños de intervención que evalúen posibles intervenciones dirigidas a mejorar el pronóstico cardiovascular de estos pacientes.

Highlights

Los puntos de corte para definir el FCH en población con ERC de mayor rendimiento diagnóstico fueron niveles de triglicéridos >143 mg/dl y cintura > 102 cm en hombres y > 94 cm en mujeres.

Las diferencias observadas respecto a los puntos de corte descritos en la literatura podrían justificarse por la mayor edad y comorbilidad de la población con ERC, así como por el empleo de una variable diagnóstica diferente (enfermedad aterosclerótica subclínica pero establecida, frente a factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica: triada metabólica aterogénica)

La prevalencia del FCH en la ERC es considerable, también en pacientes en hemodiálisis.

La interacción identificada entre FCH y los niveles de fósforo frente al desarrollo de EoMCV despierta el interés por ampliar el estudio entre la relación de este fenotipo y la regulación del metabolismo óseo-mineral.

Conflictos de intereses

Sin conflicto de intereses potenciales.

Agradecimientos

Los autores trasmitimos nuestro agradecimiento a todos los investigadores que colaboraron en el estudio NEFRONA y al comité científico del mismo por habernos dado la oportunidad de formar parte de este proyecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659-63.
2. Coll B, Betriu A, Martínez-Alonso M, et al. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3017-25.
3. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000;102:179-84.
4. Tankó LB, Bagger YZ, Qin G, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation.* 2005;111:1883-90.
5. Czernichow S, Bruckert E, Bertrais S, Galan P, Hercberg S, Oppert JM. Hypertriglyceridemic waist and 7.5-year prospective risk of cardiovascular disease in asymptomatic middle-aged men. *Int J Obes (Lond).* 2007;31:791-6.
6. Zhe X, Bai Y, Cheng Y, et al. Hypertriglyceridemic waist is associated with increased carotid atherosclerosis in chronic kidney disease patients. *Nephron Clin Pract.* 2012;122(3-4):146-52.
7. Junyent M, Martínez M, Borràs M, et al. Predicting cardiovascular disease morbidity and mortality in chronic kidney disease in Spain. The rationale and design of NEFRONA: a prospective, multicenter, observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2010;11:14.
8. Junyent M, Martínez M, Borràs M, et al. [Usefulness of imaging techniques and novel biomarkers in the prediction of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease in Spain: the NEFRONA project]. *Nefrologia.* 2010;30:119-26.
9. Betriu A, Martínez-Alonso M, Arcidiacono MV, et al. Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1415-22.
10. LaMonte MJ, Ainsworth BE, DuBose KD, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype among women. *Atherosclerosis.* 2003;171:123-30.
11. Kahn HS, Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:928-34.
12. Gomez-Huelgas R, Bernal-López MR, Villalobos A, et al. Hypertriglyceridemic waist: an alternative to the metabolic syndrome? Results of the IMAP Study (multidisciplinary intervention in primary care). *Int J Obes (Lond).* 2011;35:292-9.
13. Zamboni M, Armellini F, Milani MP, et al. Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their inter-relationships. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16:495-504.
14. Garaulet M, Pérez-Llamas F, Baraza JC, et al. Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables. *J Nutr Health Aging.* 2002;6:123-6.
15. Moriyama K, Takahashi E. Non-HDL Cholesterol is a More Superior Predictor of Small-Dense LDL Cholesterol than LDL Cholesterol in Japanese Subjects with TG Levels <400 mg/dL. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:1126-37.
16. Esmailzadeh A, Azadbakht L. Increased levels of inflammation among women with enlarged waist and elevated triglyceride concentrations. *Ann Nutr Metab.* 2010;57:77-84.
17. Molina P, Górriz JL, Molina MD, et al. What is the optimal level of vitamin D in non-dialysis chronic kidney disease population? *World J Nephrol.* 2016;5:471-81.
18. Barrios C, Pascual J, Otero S, et al. Diabetic nephropathy is an independent factor associated to severe subclinical atherosclerotic disease. *Atherosclerosis.* 2015;242:37-44.
19. Arroyo D, Betriu A, Valls J, et al. Factors influencing pathological ankle-brachial index values along the chronic kidney disease spectrum: the NEFRONA study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:513-20.
20. Martín M, Valls J, Betriu A, Fernández E, Valdivielso JM. Association of serum phosphorus with subclinical atherosclerosis in chronic kidney disease. Sex makes a difference. *Atherosclerosis.* 2015;241:264-70.

21. Gracia M, Betriu À, Martínez-Alonso M, et al. Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015.
22. Garagarza C, Valente A, Caetano C, Oliveira T, Ponce P, Silva AP. Hypophosphatemia: nutritional status, body composition, and mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2017.
23. Nanayakkara PW, Le Poole CY, Fouque D, et al. Plasma adiponectin concentration has an inverse and a non linear association with estimated glomerular filtration rate in patients with K/DOQI 3-5 chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2009;72:21-30.
24. Wagner CA, Imenez Silva PH, Rubio-Aliaga I. And the fat lady sings about phosphate and calcium. *Kidney Int*. 2017;91:270-2.
25. Rutkowski JM, Pastor J, Sun K, et al. Adiponectin alters renal calcium and phosphate excretion through regulation of klotho expression. *Kidney Int*. 2017;91:324-37.
26. Negri AL. Fibroblast growth factor 23: associations with cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:9-17.
27. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C, Group CW. Abdominal obesity modifies the risk of hypertriglyceridemia for all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2011;79:765-72.
28. Bazanelli AP, Kamimura MA, Manfredi SR, Draibe SA, Cuppari L. Usefulness of waist circumference as a marker of abdominal adiposity in peritoneal dialysis: a cross-sectional and prospective analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:790-5.
29. Bazanelli AP, Kamimura MA, Canziani ME, Manfredi SR, Cuppari L. Waist circumference as a predictor of adiponectin levels in peritoneal dialysis patients: a 12-month follow-up study. *Perit Dial Int*. 2013;33:182-8.
30. Nagy K, Ujszaszi A, Rempert A, et al. Association of Abdominal Circumference, Body Mass Index, and Inflammation in Kidney Transplant Recipients. *J Ren Nutr*. 2016;26:325-33.
31. Dedinská I, Laca I, Miklušica J, et al. Waist circumference as an independent risk factor for NODAT. *Ann Transplant*. 2015;20:154-9.
32. Sgambat K, Clauss S, Moudgil A. Comparison of BMI, waist circumference, and waist-to-height ratio for identification of subclinical cardiovascular risk in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2018;22:e13300.