

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina Interna**



**INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE NEFROPATÍAS  
PROTEINURICAS CRÓNICAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Enrique Morales Ruiz**

Bajo la dirección de los doctores:  
José Luís Rodicio Díaz y Manuel Praga Terente

**Madrid, 2005**

**ISBN: 978-84-669-2977-6**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**TESIS DOCTORAL**

**INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE LAS  
NEFROPATIAS PROTEINURICAS CRONICAS**

(ENFERMEDAD RENAL ASOCIADA A LA OBESIDAD. INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LOS PACIENTES CON MASA RENAL DISMINUIDA Y EFECTO ANTIPROTEINURICO DE LA PERDIDA DE PESO)

**Enrique Morales Ruiz**

**Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre.**

Directores:

Dr Jose Luis Rodicio Diaz

Dr. Manuel Praga Terente

***"Hay que buscar la verdad y no la razón de las cosas, y la verdad se busca con la humildad".  
Miguel de Unamuno.***

Son muchas las personas a las que quiero agradecer la posibilidad de haber realizado este trabajo:

A mis directores de tesis, Dr. José Luis Rodicio y al Dr. Manuel Praga, que despertaron en mí la inquietud por la curiosidad científica y por su apoyo para desarrollar una idea y convertirla en realidad. Y al resto de mis compañeros que me han aconsejado y apoyado en el desarrollo de mi labor médica. A mis antiguos compañeros que compartieron el inicio de mis sufrimientos para el desarrollo de esta larga empresa.

A mi familia, en especial a mis padres por brindarme la oportunidad de nacer, a mi madre por su cariño y su sufrimiento incondicional; a mi padre que le hubiera encantado ver a su hijo desarrollarse en su faceta profesional y a mis hermanos por su cariño y compañía.

A mis incondicionales amigos por que sin su presencia la vida sería distinta.

A mi hijo Jorge, por el tiempo robado y en especial a mi compañera Mamen, fruto del reencuentro con lo único real e insustituible, el amor, que me ha soportado, motivado y empujado en mi carrera profesional.



<b>RESUMEN</b> .....	9
<b>ACRONIMOS</b> .....	20
<b>1. INTRODUCCION</b> .....	23
<b>1.1. Epidemiología de la enfermedad renal crónica</b> .....	25
<b>1.2. Epidemiología de la obesidad</b> .....	26
<b>1.3. Progresión de la enfermedad renal crónica</b> .....	27
<b>1.4. Mecanismos de progresión de la enfermedad renal crónica</b> .....	28
1.4.1. Alteraciones hemodinámicas.....	28
1.4.2. Hipertrofia glomerular .....	31
1.4.3. Proteinuria .....	33
1.4.4. Trastornos lipídicos.....	34
1.4.5. Anemia .....	35
1.4.6. Otras alteraciones tubulointersticiales.....	35
<b>1.5. Factores clínicos que influyen en la progresión</b> .....	38
1.5.1. Hipertensión arterial .....	38
1.5.2. Proteinuria .....	39
1.5.3. Factores raciales y genéticos .....	40
1.5.4. La obesidad .....	41
1.5.4.1. Presentación clínica.....	42
1.5.4.2. Histología renal .....	43
1.5.4.3. Patogenia.....	44
1.5.4.4. Tratamiento .....	48

<b>2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO</b> .....	51
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	54
<b>3.1. Estudio 1.</b> Influencia de las variaciones amplias de peso sobre la cuantía de la proteinuria .....	54
<b>3.2. Estudio 2.</b> Evolución a largo plazo de los pacientes obesos con lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal .....	55
<b>3.3. Estudio 3.</b> Influencia de la obesidad en los sujetos con nefrectomía unilateral .....	59
<b>3.4. Estudio 4.</b> Efecto antiproteinúrico de la pérdida de peso .....	63
<b>4. RESULTADOS</b> .....	70
<b>4.1. Estudio 1.</b> Influencia de las variaciones amplias de peso sobre la cuantía de la proteinuria .....	70
<b>4.2. Estudio 2.</b> Evolución a largo plazo de los pacientes obesos con lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal .....	72
<b>4.3. Estudio 3.</b> Influencia de la obesidad en los sujetos con nefrectomía unilateral .....	79
<b>4.4. Estudio 4.</b> Efecto antiproteinúrico de la pérdida de peso .....	86
<b>5. DISCUSION</b> .....	92
<b>5.1. Estudio 1.</b> Influencia de las variaciones amplias de peso sobre la cuantía de la proteinuria .....	92
<b>5.2. Estudio 2.</b> Evolución a largo plazo de los pacientes obesos con lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal .....	93
<b>5.3. Estudio 3.</b> Influencia de la obesidad en los sujetos con nefrectomía unilateral .....	100

<b>5.4. Estudio 4. Efecto antiproteinúrico de la pérdida de peso</b> .....	105
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	112
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	116
<b>8. TABLAS</b> .....	135
<b>9. GRAFICOS</b> .....	155

## **RESUMEN**

✓ **Estudio 1: Influencia de las variaciones amplias de peso sobre la cuantía de la proteinuria. Estudio retrospectivo.**

Nos propusimos estudiar de forma retrospectiva la influencia que las variaciones importantes de peso pudieran tener sobre la cuantía de la proteinuria. Identificamos 7 pacientes que habían presentado variaciones de peso >10%. En 5 casos el peso había descendido de  $94.1 \pm 11.3$  a  $79.8 \pm 8.6$  Kg (equivalente a un  $14.9 \pm 5.8\%$ ) en un período de  $9.4 \pm 4.4$  meses. Los motivos de la pérdida de peso fueron: depresión severa en 2, úlcus gástrico en 2 e hipertiroidismo en 1. Los diagnósticos correspondían a glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSF) por obesidad en 3, nefropatía diabética en 1 y nefropatía del reflujo en el restante. En paralelo a la reducción de peso, la proteinuria descendió de  $4.5 \pm 2.3$  g/24 h (1-7.2) a  $0.5 \pm 0.5$  g/24 h (0.1-1.5), equivalente a una reducción del  $88.9 \pm 7\%$  respecto al valor basal (79.1-95.6%). En otros 2 pacientes el peso se había incrementado un  $18.6 \pm 3.7\%$  en un período de  $10.1 \pm 3.8$  meses, pasando el peso corporal de  $70.5 \pm 6.3$  a  $83.5 \pm 4.9$  kg. En ambos casos, el incremento se debió a trastornos bulímicos. Los diagnósticos correspondían a nefropatía lúpica y nefropatía del reflujo. La proteinuria basal, de  $0.85 \pm 0.5$  g/24 h (0.5-1.2) aumentó hasta  $5.9 \pm 0.1$  g/24 h (5.8-6) en el momento de mayor peso. En el conjunto de los 7 pacientes, no se observaron cambios significativos en la función renal coincidiendo con las variaciones de peso, observándose una correlación estadísticamente significativa entre los cambios de peso y la cuantía de la proteinuria.

✓ **Estudio 2: Evolución a largo plazo de los pacientes obesos con lesiones de glomeruloesclerosis segmentaria y focal.**

Se han descrito varios casos de GSF asociada a obesidad, pero no existen apenas datos acerca de sus características anatomoclínicas ni de su evolución a largo plazo. Se estudiaron 15 pacientes obesos ( $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$ ) con lesiones de GSF objetivadas mediante biopsia renal. Para definir mejor sus características, comparamos este grupo de GSF asociada a obesidad (GSF-O) con un grupo control de 15 pacientes con GSF idiopática (GSF-I), seleccionados en base a una función renal similar. El seguimiento medio fue de  $82 \pm 57$  meses en los casos de GSF-O (36-204) y de  $64 \pm 38$  en los de GSF-I (30-190). La proteinuria media en el momento de la biopsia en los pacientes con GSF-O fue  $3.1 \pm 2 \text{ g/24h}$  (0.9-8.7 g/24horas). La proteinuria alcanzaba rango nefrótico en 6 pacientes (40%) en el momento de la biopsia, y durante el seguimiento 12 (80%) de los pacientes con GSF-O presentaron proteinuria  $>3.5 \text{ g/24 h}$ . No obstante, ninguno de estos pacientes presentó edema ni las características bioquímicas habituales del síndrome nefrótico (hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hiperlipidemia). La proteinuria fue de mayor cuantía en los casos con GSF-I ( $6.5 \pm 4.2 \text{ g/24 h}$ ) y la mayoría de los pacientes de este grupo mostraron edema y las repercusiones características del síndrome nefrótico a lo largo del seguimiento. En todas las biopsias renales de los casos de GSF-O se observó glomerulomegalia (diámetro glomerular medio  $256 \pm 24 \mu\text{m}$ ), mientras que en los pacientes con GSF-I el diámetro glomerular era normal ( $199 \pm 26 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.001$ ). Doce (80%) de los pacientes con GSF-O fueron tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA): la proteinuria

disminuyó significativamente, de  $4-6 \pm 3.3$  g/24 h a  $2.4 \pm 1.3$  tras 6 meses de tratamiento, pero a los 12 meses había regresado a valores similares a los basales, en muchos casos en relación con nuevas ganancias de peso. Ningún paciente con GSF-O presentó reducciones de peso significativas y persistentes a lo largo del seguimiento, siendo el IMC de  $35 \pm 5.2$  Kg/m<sup>2</sup> al inicio del seguimiento y de  $34.6 \pm 4.2$  Kg/m<sup>2</sup> al final del mismo. Se observó una correlación significativa entre el IMC y la proteinuria a lo largo del seguimiento ( $r=0.45$ ;  $p<0.05$ ). La proteinuria tendió a incrementarse, pasando de  $3.1 \pm 2$  g/24 h a  $4.1 \pm 3.3$  g/24 al final del seguimiento.

Siete (46%) pacientes con GSF-O mostraron un deterioro progresivo de la función renal y 5 de ellos comenzaron diálisis crónica. Los 8 restantes mantuvieron una función renal estable a lo largo del seguimiento. La diferencia básica entre los pacientes que mantuvieron función renal estable durante el seguimiento y aquellos en los que mostró un deterioro progresivo correspondió a la función renal inicial, que era normal en los primeros y ya estaba deteriorada en los segundos. En el análisis univariable, el riesgo de progresión hacia la insuficiencia renal estaba correlacionado con los valores de creatinina sérica ( $p<0.0001$ , OR 1.34; 95% IC 0.91-2) y el aclaramiento de creatinina ( $p<0.0001$ , OR 1.26; 95% IC 0.89-1.78) al inicio del seguimiento, mientras otros datos clínicos o anatomopatológicos no alcanzaban una significación estadística. La probabilidad de supervivencia renal sin diálisis tras 5 años de seguimiento fue de 77% en la GSF-O y de 52% en la GSF-I ( $p<0.05$ ) y tras 10 años 51% y 30% respectivamente ( $p<0.05$ ).

✓ **Estudio 3: Influencia de la obesidad en los sujetos con nefrectomía unilateral.**

Estudios clásicos han mostrado que la mayor parte de los pacientes sometidos a nefrectomía unilateral mantienen función renal normal con proteinuria negativa a lo largo de períodos de seguimiento muy prolongados. No obstante, algunos pacientes desarrollan de forma lentamente progresiva proteinuria e incluso insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada. Nos propusimos evaluar si la presencia de obesidad podría influir en estas evoluciones diferentes. Para ello seleccionamos una cohorte de 73 pacientes sometidos a uninefrectomía que reunían los siguientes criterios: Nefrectomía unilateral realizada al menos 12 meses antes del estudio; ausencia de anomalías en el riñón contralateral; sedimento urinario normal, proteinuria negativa y función renal normal en el momento de la nefrectomía; y ausencia de enfermedades en el seguimiento que pudieran haber alterado la función renal, tal como diabetes mellitus, hepatopatías o enfermedades sistémicas. Se realizó un estudio transversal en los 73 pacientes, con historia clínica detallada, exploración física, determinaciones analíticas completas de sangre y orina y ecografía renal. Se revisaron exhaustivamente los historiales clínicos. En este estudio transversal, se observó que 53 de los 73 pacientes estudiados presentaban una función renal normal con proteinuria negativa (Grupo I). En los restantes 20 pacientes (Grupo II) se detectó proteinuria ( $3.4 \pm 3.1$  g/24 h). El tiempo transcurrido entre la nefrectomía y la aparición de proteinuria en los pacientes del Grupo II había sido de  $10.1 \pm 6.1$  años. Trece pacientes del Grupo II habían desarrollado, además de la proteinuria, insuficiencia renal (creatinina sérica en el momento

del estudio trasversal  $3.9 \pm 3.2$  mg/dl). El tiempo transcurrido entre la aparición de proteinuria y la detección de la insuficiencia renal en estos casos fue de  $4.1 \pm 4.3$  años. La insuficiencia renal mostró un curso lentamente progresivo en la mayoría de estos casos.

La revisión de los historiales médicos no mostró diferencias significativas entre el Grupo I y el II en cuanto al sexo, edad, presión arterial o función renal en el momento de la nefrectomía. Sin embargo, sí que existía una clara diferencia en cuanto al IMC en el momento de la nefrectomía, que fue significativamente mayor en los pacientes del grupo II:  $31.6 \pm 5.6$  versus  $24.3 \pm 3.7$  Kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ). A lo largo del seguimiento prolongado de la cohorte ( $13.6 \pm 8.6$  años, oscilando entre 18 meses y 35 años), se mantuvo esta diferencia, con un peso corporal y un IMC significativamente mayor en los pacientes del Grupo II, que desarrollaron proteinuria/insuficiencia renal. En el momento del estudio trasversal persistía la diferencia: los pacientes del Grupo II tenían un IMC de  $33.3 \pm 6.6$ , significativamente más alto que los del Grupo I:  $25.1 \pm 3.5$  Kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ).

Analizando la evolución de los pacientes que presentaban obesidad (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>) en el momento de la nefrectomía unilateral (n=14), se observó que 13 de ellos (92%) desarrollaron proteinuria durante el seguimiento ulterior. Por el contrario, entre los sujetos con un IMC inferior a 30 Kg/m<sup>2</sup> en el momento de la nefrectomía, sólo 7 (12%) desarrollaron estas complicaciones ( $p < 0.001$ ). La probabilidad (Kaplan-Meier) de mantener una proteinuria negativa a los 10 años de la nefrectomía en los sujetos con obesidad era del 40% y a los 20 años, del 8%. Por el contrario, en los sujetos no obesos en el

momento de la nefrectomía estos porcentajes eran de 93% y 77% respectivamente ( $p < 0.001$ ). En cuanto a la función renal, la probabilidad de mantener una función renal normal a los 10 años de la nefrectomía era del 70% en los obesos y del 98% en los no obesos ( $p < 0.001$ ). A los 20 años de la nefrectomía estos porcentajes eran 35% y 91% respectivamente ( $p < 0.001$ ).

Los análisis de regresión logística múltiple mostraron que el único parámetro que se correlacionaba de forma significativa con el riesgo de desarrollar proteinuria/insuficiencia renal tras la uninefrectomía fue el IMC en el momento de la nefrectomía (OR 1.34; 95% IC 1.03-1.76).

✓ **Estudio 4: Efecto antiproteinúrico de la pérdida de peso. Estudio prospectivo.**

Aunque estudios previos habían mostrado que la pérdida de peso inducida por una dieta hipocalórica puede ir acompañada por una reducción significativa de la proteinuria en los pacientes con proteinuria asociada a obesidad, no existen datos acerca del posible papel antiproteinúrico de la reducción de peso en pacientes con sobrepeso afectados por cualquier tipo de nefropatía proteinúrica crónica. Diseñamos un estudio prospectivo para investigar esta posibilidad. Seleccionamos pacientes que cumplieran los siguientes criterios: presencia de obesidad o sobrepeso ( $IMC > 27 \text{ Kg/m}^2$ ), presencia de una nefropatía proteinúrica crónica de cualquier etiología con al menos 1 año de duración previa al estudio, con proteinuria  $> 1 \text{ g/24 h}$  en al menos 3 determinaciones consecutivas en los 6 meses previos al estudio y una creatinina sérica inferior a  $1 \text{ mg/dl}$ . Todos los pacientes completaron un período de observación de 2 meses previos al estudio; aquellos fármacos que pudieran afectar la cuantía de la proteinuria (IECA, ARA II y calcio antagonistas no dihidropiridínicos) fueron retirados al menos 6 semanas antes de la randomización. Todos los casos fueron evaluados por médicos de la Unidad de Nutrición del Hospital 12 de Octubre, completando los pacientes un diario de alimentación.

Una vez completado el período de observación, en aquellos pacientes que cumplieron todos los criterios se realizó una evaluación física y analítica completa, tras la cual fueron randomizados de forma 2:1 a recibir una dieta hipocalórica (Grupo I) o a mantener su dieta habitual (Grupo II). En los

pacientes del Grupo I se prescribió una dieta con reducción de 500 Kcal. respecto a su dieta habitual, compuesta por 25-30% de grasas, 55-60% de carbohidratos y 1-1.2 g/kg/día de aporte proteico. En los pacientes del grupo II se mantuvo su dieta habitual, ajustando la ingesta proteica a 1-1.2 g/kg/día. La duración del estudio fue de 5 meses, realizándose una evaluación clínica y analítica completa, incluida entrevista con la Unidad de Nutrición, en el momento basal y en los meses 1, 3 y 5 tras la randomización.

El objetivo primario del estudio fueron los cambios en la cuantía de la proteinuria. Aquellos pacientes con reducciones de proteinuria >30% de la basal fueron analizados en ambos grupos. Los objetivos secundarios fueron cambios en la función renal (creatinina sérica y filtrado glomerular según Cockcroft-Gault) y en el perfil lipídico.

Treinta pacientes que reunieron los criterios de inclusión fueron incluidos de forma randomizada 2:1 en el Grupo I (n=20; diagnósticos: nefropatía diabética tipo 2 en 10, glomerulonefritis mesangial en 3, nefroangiosclerosis en 3, nefropatía del reflujo en 2, GSF en 1 y glomerulonefritis necrotizante cicatrizada en 1) o en Grupo II (n=10; diagnósticos: nefropatía diabética tipo 2 en 4, nefroangiosclerosis en 2, nefropatía del reflujo en 2, glomerulonefritis mesangial en 1 y GSF en 1). No existían diferencias significativas clínicas o analíticas entre ambos grupos en el estudio basal.

El peso corporal y el IMC descendieron significativamente en el Grupo I ( $87.5 \pm 11.1$  a  $83.9 \pm 10.9$  kg;  $p < 0.01$  y  $33 \pm 3.5$  a  $31.6 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.01$  respectivamente) en el grupo I, mientras que en el grupo II se observó un incremento del peso y del IMC ( $96.1 \pm 16.6$  a  $98 \pm 16.4$  kg;  $p < 0.05$  y  $34.3 \pm$

5.7 a  $35 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.05$ ) (comparación intergrupos  $p < 0.05$ ). La reducción de peso en el Grupo I representó un  $4.1 \pm 3\%$  respecto al valor basal.

La proteinuria presentó un descenso significativo en el grupo I, de  $2.8 \pm 1.4$  a  $1.9 \pm 1.4$ , ( $p < 0.005$ ) mientras en el grupo control se observó un leve incremento no significativo:  $3 \pm 2.2$  a  $3.5 \pm 2.1$  g/24 h (comparación intergrupos  $p < 0.05$ ). La reducción de la proteinuria en el grupo I equivalió a un  $31.2 \pm 37\%$  de los valores basales. El grado de descenso de la proteinuria ya era significativa en el primer mes de estudio ( $26.4 \pm 30\%$ ). Se observó una correlación significativa entre la pérdida de peso y el descenso de proteinuria en el Grupo I ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.01$ ). Trece de 20 pacientes (65%) en el grupo I y 3 de 10 (30%) en el Grupo II presentaron un descenso de la proteinuria superior a un 30% de los valores basales. Los análisis de regresión logística mostraron que la pérdida de peso fue la única variable con significación estadística en relación al descenso de la proteinuria  $> 30\%$  (Odds ratio 1.725, con intervalo de confianza del 95% entre 1.16-2.55,  $p = 0.0062$ ).

La función renal (creatinina sérica y aclaramiento de creatinina de Cockcroft-Gault) permaneció estable en el grupo I. Por el contrario, en el grupo II se observó un deterioro significativo de la misma, pasando la creatinina de  $1.6 \pm 0.5$  a  $1.8 \pm 0.6$  mg/dL, ( $p < 0.01$ ) y el aclaramiento de creatinina de  $61.8 \pm 22.1$  a  $56 \pm 19.9$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ . La comparación intergrupos respecto a las variaciones de función renal no fue significativa estadísticamente. Respecto al perfil lipídico, en el Grupo I se observó un incremento significativo del HDL-colesterol, junto con una tendencia al descenso de LDL-colesterol. En

el Grupo control II, el colesterol total aumentó significativamente. La cifra de triglicéridos permaneció estable en el Grupo I, mientras que tendía a aumentar en el Grupo II, siendo la comparación intergrupos significativa ( $p < 0.05$ ).

No hubo variaciones significativas de la presión arterial en ninguno de los grupos a lo largo del estudio y tampoco se observaron diferencias significativas de la misma en la comparación intergrupos.

Dentro del Grupo I, sometido a dieta hipocalórica, 10 de los 20 pacientes padecían una nefropatía diabética tipo 2. En ellos, el peso y el IMC disminuyeron significativamente, con un descenso medio del peso corporal del  $3.6 \pm 3\%$  respecto a los valores basales. Esta reducción se acompañó de un descenso de la proteinuria de  $2.9 \pm 1.4$  a  $1.9 \pm 1$  ( $p < 0.05$ ) equivalente a un  $28.8\% \pm 40.4\%$  con respecto a los valores basales. Los niveles de HDL-colesterol presentaron un incremento significativo, sin observarse diferencias con respecto a los niveles de colesterol total, LDL-colesterol, apo o lipoproteínas.

## **ACRONIMOS**

**ARA II:** Antagonistas de los receptores de la angiotensina.

**CCr:** Aclaramiento de creatinina.

**Crs:** Creatinina sérica.

**Cru:** Creatinina en orina.

**DM:** Diabetes Mellitus.

**ERC:** Enfermedad renal crónica.

**ERT:** Enfermedad renal terminal.

**GSF:** Glomeruloesclerosis segmentaria y focal.

**GSF-I:** Glomeruloesclerosis segmentaria y focal de etiología idiopática.

**GSF-O:** Glomeruloesclerosis segmentaria y focal asociada a la obesidad.

**HBA1C:** Hemoglobina glicosilada.

**HF:** Neuropatía por hiperfiltración.

**HTA:** Hipertensión arterial.

**IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**IRC:** Insuficiencia renal crónica.

**K:** Potasio.

**Ku:** Potasio urinario.

**Na:** Sodio.

**Nau:** Sodio urinario

**NAG:** Nefroangioesclerosis.

**PA:** Presión arterial.

**PAM:** Presión arterial media.

**PAS:** Presión arterial sistólica.

**PAD:** Presión arterial diastólica.

**TG:** Triglicéridos.

**TGF- $\beta$ :** Transforming grown factor.

## **1. INTRODUCCION**

Un hecho repetidamente constatado en todos los países que disponen de información fiable al respecto, es el aumento progresivo del número de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) diagnosticada <sup>1-3</sup>. Dado que un alto porcentaje de los mismos evoluciona hacia las fases terminales de la IRC requiriendo diálisis crónica, las repercusiones sociales y económicas de este incremento en la incidencia de IRC son evidentes <sup>4-5</sup>. Aunque existen muchos factores pendientes de aclarar, la mayoría de los datos disponibles apuntan a que el enorme incremento en el número de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que sufren los países desarrollados y también (aunque menos estudiado) los países en vías de desarrollo, así como el progresivo envejecimiento de la población serían los principales factores responsables del incremento de la IRC <sup>6</sup>. De hecho, la nefropatía de la diabetes tipo 2 y la nefroangioesclerosis (repercusión renal de la hipertensión y del envejecimiento) representan hoy en día las dos causas más importantes de IRC en todos los países con registros disponibles <sup>7</sup>.

Con esta premisa, resulta lógico que la detección precoz de la IRC y el abordaje terapéutico de aquellos factores que colaboran en su progresión sea hoy en día un objetivo socio-sanitario de primer orden. Diversos estudios publicados en los últimos años han demostrado fehacientemente que el tratamiento de la hipertensión arterial, la reducción de la proteinuria y el tratamiento de las alteraciones lipídicas, ejercen un efecto beneficioso en cualquier tipo de enfermedad renal crónica, evitando o, al menos endenteciendo la progresión hacia la IRC terminal <sup>8-9</sup>. Curiosamente, a pesar de que estudios ya antiguos sugerían una asociación entre obesidad y enfermedad

renal, existen muy pocos estudios que hayan analizado en profundidad la repercusión que la obesidad pueda tener como causante directa de lesiones renales o como factor coadyuvante en la progresión de enfermedades renales de otras etiologías <sup>10-11</sup>. Este olvido, por así decir, es más llamativo si consideramos que la obesidad presenta actualmente caracteres de epidemia en numerosos países desarrollados, afectando a más de un 25% de la población en no pocos países <sup>12</sup>. Por otra parte, estudios epidemiológicos de reciente publicación muestran de manera inequívoca una relación estrecha entre el índice de masa corporal (IMC), el parámetro más preciso para cuantificar el grado de obesidad, y el riesgo de desarrollar IRC <sup>13-14</sup>.

## **1.1. EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA.**

Los datos del United States Renal Data System (USRDS) documentan un aumento de la incidencia y la prevalencia de la ERT en Estados Unidos. Las previsiones indican que se espera que el número de pacientes con ERT aumente desde una prevalencia de 340.000 pacientes en 1.999 hasta 651.000 pacientes en 2.010<sup>15-16</sup>. El mayor incremento se está produciendo en la población de edad más avanzada. Esta carga que supone la ERT es sólo "la punta del iceberg", ya que los datos indican que hay muchos más pacientes con ERC en fases previas, la mayor parte de los cuales no conocen el diagnóstico.

El NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) fue un estudio con 15.265 participantes a partir de 20 años de edad realizado entre 1.988 y 1.994 por el Nacional Center for Disease Control and Prevention. Aunque el objetivo de este estudio estadístico era proporcionar datos sobre el estado de salud y la nutrición en la población civil estadounidense, los resultados revelaron los siguientes hallazgos para la ERC: 1) había 6.2 millones de personas que tenían creatinina sérica >1.5 mg/dl; 2) había 2.5 millones de personas que tenían creatinina sérica >1.7 mg/dl; 3) había 800.000 personas que tenían creatinina sérica >2 mg/dl; 4) se observó que la creatinina sérica estaba más elevada en personas de edad avanzada, en hombres y en personas de raza negra no hispanos y 5) el 70% de las personas con creatinina sérica elevada tenían hipertensión arterial. Según estos datos se podía concluir que la prevalencia de las diferentes fases de la ERC supone una carga que va mucho más allá de la ERT. El reto para la comunidad médica es identificar a las

personas con ERC en fases iniciales y empezar los tratamientos apropiados para reducir las complicaciones y ralentizar la progresión de la ERC hacia la ERT <sup>17-19</sup>.

## **1.2 EPIDEMIOLOGIA DE LA OBESIDAD**

En la mayoría de los países desarrollados la obesidad está alcanzando proporciones epidémicas <sup>20</sup> y en algunos el sobrepeso afecta actualmente a un 20-25% de la población. Se define la obesidad en función del índice de masa corporal (IMC), que se calcula según el peso en Kilogramos dividido por la talla en metros elevada al cuadrado (Kg/m<sup>2</sup>). Valores superiores a 30 Kg/m<sup>2</sup> se consideran como defintorios de obesidad, con 3 grados: grado I (IMC 30-34.9 Kg/m<sup>2</sup>); grado II (35-39.9 Kg/m<sup>2</sup>) y grado III u obesidad "mórbida cuando el IMC es superior a 40 Kg/m<sup>2</sup>. La definición de sobrepeso consiste en un IMC > 27 Kg/m<sup>2</sup>.

Los sujetos obesos presentan un riesgo muy superior de desarrollar hiperlipidemia, complicaciones cardiovasculares, HTA, diabetes mellitus y síndromes de apnea del sueño <sup>21-22</sup>. En 1974 se describió por primera vez <sup>23</sup> la proteinuria (en algunos casos en rango nefrótico) como complicación de la obesidad y desde entonces se han descrito varias series de pacientes con esta asociación <sup>24-31</sup>. Sin embargo, disponemos de pocos estudios que hayan analizado la prevalencia real de proteinuria entre los sujetos obesos; en un estudio clásico <sup>32</sup>, publicado en 1923, se constataba la presencia de proteinuria en un 5% de una amplia serie de obesos. Más recientemente, nuestro grupo encontró que 10 pacientes de un grupo de 146 obesos analizados en la consulta de obesidad (6.8%) presentaban proteinuria superior a 1 g/24 horas

<sup>33</sup>. Estos datos sugieren que la proteinuria clínicamente significativa, detectada con tiras reactivas y análisis rutinarios de orina, es más bien infrecuente en la obesidad. En trabajos en los que se ha determinado la presencia de microalbuminuria en la obesidad, se ha encontrado una prevalencia mayor, entre un 10 y un 20% <sup>34,35</sup>.

A pesar de que, por tanto, una baja proporción de enfermos obesos parece desarrollar proteinuria clínicamente significativa, estudios recientes muestran que la nefropatía asociada a obesidad es un diagnóstico cada vez más frecuente: así, en un estudio de un centro de New York, USA <sup>12</sup>, la incidencia de glomerulopatía asociada a obesidad había pasado de un 0.2% en el período 1986-1990 a un 2% entre 1996-2000. Es probable que un mejor conocimiento de esta entidad haya colaborado en un aumento tan significativo, pero teniendo en cuenta las proporciones epidémicas que la obesidad ha alcanzado en las sociedades desarrolladas, las complicaciones renales de la misma pueden constituir un problema clínico en aumento en los próximos años.

### **1.3 PROGRESION DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA**

Una característica fundamental de la gran mayoría de las enfermedades renales es su tendencia a progresar de una forma inexorable hacia la insuficiencia renal crónica terminal. En la última década, se han realizado numerosos estudios que intentan dar una explicación fisiopatológica de los diferentes mecanismos implicados en esta progresión inespecífica del daño renal <sup>9,36</sup>. Un punto a destacar es que las vías de progresión final parecen ser

muy similares en todos los tipos de nefropatías crónicas. Esta similitud se ve también reflejada en la inespecificidad de los cambios histológicos que muestran los riñones con insuficiencia renal crónica avanzada, siendo difícil distinguir las lesiones específicas que causaron el daño renal. Sin embargo, el conocimiento de estos mecanismos ha generado alternativas terapéuticas que ya han probado su eficacia, como el bloqueo del eje renina-angiotensina II o las dietas hipoproteicas<sup>37</sup>.

## **1.4 MECANISMOS DE PROGRESION DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.**

### **1.4.1 Alteraciones hemodinámicas.**

Uno de los modelos experimentales más estudiados para entender la progresión de la insuficiencia renal crónica (IRC) ha sido el de ablación o extirpación amplia de parénquima renal, en el que animales de laboratorio son sometidos a extirpación quirúrgica o infarto de más de 2/3 ó 5/6 de su masa renal global. A finales de los años 70, diversos grupos de investigadores entre los que se encuentra el de Barry Brenner, en Boston, examinaron por técnicas de micropunción los cambios hemodinámicos glomerulares que se produce después de la ablación renal<sup>38-39</sup>. Se comprobó una intensa vasodilatación preglomerular que producía un incremento del flujo plasmático por nefrona, un aumento de la presión hidrostática dentro del capilar glomerular (PCG) y un aumento paralelo del filtrado glomerular por nefronas y de la fracción de filtración. Todos estos cambios hemodinámicos podrían ser interpretados como la adaptación

esperable de un número de nefronas funcionantes bruscamente reducido; sin embargo, a las pocas semanas, las ratas sometidas a la extirpación renal mostraban proteinuria, hipertensión arterial (HTA) y azoemia progresiva. Estas alteraciones funcionales cursaban en paralelo a los cambios histológicos en todas las estructuras renales: proliferación de las células y matriz mesangiales, cambios en las células endoteliales y epiteliales glomerulares, lesiones de glomeruloesclerosis progresivas, infiltrados celulares en intersticio y fibrosis tubulointersticial. Los estudios de Brenner encontraban una clara correlación entre las lesiones histológicas y la hipertensión intraglomerular. Sin embargo, cuando las ratas sometidas a ablación renal extensa eran nutridas con una dieta hipoproteica, encontraban que los cambios hemodinámicos y las lesiones histológicas se atenuaban considerablemente en comparación con las ratas sometidas a una dieta de contenido proteico normal. Este efecto protector de la dieta hipoproteica, parecía ejercerse a través de un efecto sobre la arteriola aferente glomerular, limitando su vasodilatación reactiva a la reducción drástica del número de nefronas<sup>38</sup>.

Estos estudios experimentales fueron la base sobre la que se sustentó la denominada "teoría de la hiperfiltración glomerular" que trata de explicar la progresión de la IRC a través de la reducción del número de nefronas funcionantes. Cuando un proceso patológico, de la etiología que sea, provoca una disminución del número de nefronas funcionantes, se producen en las restantes, una serie de cambios hemodinámicos que a largo plazo van a resultar nocivos para el funcionamiento de las nefronas remanentes.

A pesar de la evidencia de los datos experimentales, existen pocas entidades patológicas en el ser humano en las que se hayan podido aplicar razonablemente los postulados de la teoría de la hiperfiltración. Las implicaciones de estos fenómenos de hiperfiltración en situaciones patológicas que no cursan con reducción de masa nefronal son solamente especulativas. Sin embargo, existen dos entidades en las que se ha comprobado una situación de hiperfiltración glomerular no asociada a reducción de masa renal: la diabetes mellitus y la obesidad <sup>40</sup>. Los mecanismos implicados son conocidos sólo parcialmente, pero existen datos clínicos que la presencia de hiperfiltración en estas dos condiciones colabora de manera importante en el desarrollo de nefropatía diabética o glomeruloesclerosis asociada a la obesidad, respectivamente. Por último, la hiperfiltración glomerular en las nefronas restantes podría colaborar en la progresión de la IRC de cualquier proceso glomerular; intersticial o vascular, de la suficiente gravedad para destruir un número considerable de nefronas. A pesar de todas estas especulaciones, hoy día no disponemos en el ser humano de medios para valorar con certeza estos fenómenos adaptativos. Desde el punto de vista clínico, los procesos de hiperfiltración en el ser humano son de una acusada lentitud, a diferencia de la rapidez observada en los animales de experimentación. Y la otra característica clínica importante es la poca expresividad clínica del proceso, por este motivo, son bastantes los casos detectados cuando la IRC es ya importante.

#### **1.4.2 Hipertrofia glomerular.**

Además de la adaptación hemodinámica ya comentada, tras la extirpación extensa de parénquima renal se producen otros cambios en la estructura renal: el volumen glomerular en las nefronas remanentes muestra un rápido aumento, que es secundario a una hipertrofia de todos sus elementos celulares del mismo. En los últimos años se ha profundizado en la identificación de los mecanismos que conducen a esta hipertrofia glomerular<sup>41-43</sup>; tras la reducción del número de nefronas, aumenta la síntesis de diversas sustancias vasoactivas (angiotensina II y endotelina), que actúan como estimulantes del crecimiento, bien por efecto directo, o estimulando la expresión de factores de crecimientos diversos: factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) o el factor transformador del crecimiento beta (TGF- $\beta$ ). La importancia de estos factores radica en la capacidad que presentan para estimular la síntesis y depósito de numerosas proteínas de la matriz extracelular (colágeno tipo IV, laminina y fibronectina), inhibiendo su degradación. De los factores de crecimiento conocidos, el de mayor importancia en la patogenia de las lesiones renales parecer ser el TGF- $\beta$ , que posee una intensa capacidad para la atracción de los fibroblastos y la inducción de fibrosis intersticial<sup>44-45</sup>. Los mecanismos básicos que inducen la hipertrofia de las células mesangiales, epiteliales y tubulares tras la ablación renal están siendo aclarados progresivamente; el TGF- $\beta$  bloquea la activación de quinasas (ciclina E) necesarias para que la célula, una vez activada, pase de la fase G1 del ciclo celular a la fase S. De esta forma, la

célula permanece bloqueada en la fase G1, tardía e hipertrofiada, sin pasar a estadios de proliferación. Es de gran importancia el bloqueo del TGF- $\beta$  con diversos inhibidores de las quinasas celulares, en particular el p21 y el p27. Así, el daño glomerular e intersticial de los modelos de ablación renal se ve contrareestado en animales con anulación funcional del p21, o con la administración de anticuerpos anti-TGF- $\beta$  o de decorin, un proteoglicano de efectos opuestos al TGF- $\beta$ . Las medidas terapéuticas que contrarrestan los efectos hemodinámicos de la ablación renal como son la restricción proteica y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), son también inhibidores potentes de la hipertrofia glomerular. En concreto, la angiotensina II es una de las vías de estimulación más potentes para la síntesis de TGF- $\beta$ ; por tanto, el uso de IECA o ARA II conducen a una prevención de la esclerosis-fibrosis glomerular e intersticial <sup>41,43, 46</sup>.

Desde el punto de vista clínico, el aumento de tamaño del riñón contralateral es un fenómeno observado a los pocos días de la extirpación de un riñón, este hecho es un ejemplo de la rapidez con que se desencadenan los mecanismos moleculares de hipertrofia. En las nefropatías asociadas a la disminución de masa renal, la hipertrofia glomerular es un hallazgo constante. Por otro lado, en las nefropatías asociadas a la hiperfiltración sin disminución de la masa renal (diabetes y obesidad) existe también un aumento del volumen glomerular acompañado de hipertrofia celular.

### **1.4.3 Proteinuria.**

Numerosos estudios clínicos han mostrado que la cuantía de la proteinuria constituye un marcador pronóstico de gran importancia en cualquier nefropatía. Sin embargo, estudios recientes demuestran que la proteinuria no solo es un marcador de la severidad del daño renal, sino que el paso anómalo de estas proteínas por los túbulos y estructuras glomerulares inducen lesiones específicas <sup>47-48</sup>.

Modelos experimentales en los que se induce proteinuria masiva, han mostrado que las proteínas filtradas por el glomérulo son reabsorbidas activamente por las células del túbulo proximal. Esta reabsorción va acompañada de cambios histológicos notables, particularmente acumulo de estas proteínas en los lisosomas da lugar a una congestión de los mismos y finalmente, a su rotura. Por otra parte, la presencia de proteínas en la luz tubular estimula la síntesis por las células epiteliales de un numeroso grupo de citoquinas y factores de crecimiento: endotelina, TGF- $\beta$ , factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), factores quimiotácticos de los monocitos (MCP-1) y RANTES. Estos factores vehiculan la infiltración celular del intersticio y, a través de sus propiedades pro-fibrogénicas, la aparición de zonas de fibrosis. Estos hallazgos son comunes, y conocidos desde hace tiempo en cualquier nefropatía proteinúrica.

Los mecanismos que median entre la proteinuria y el aumento de producción de los mencionados factores son en gran parte desconocidos, pero comienzan a conocerse las vías de conexión <sup>49-50</sup>.

El papel patogénico de la proteinuria es sugerido también por la clara mejoría de las lesiones intersticiales usando fármacos que reduzcan la proteinuria. En numerosos modelos experimentales, la reducción de la proteinuria va acompañada de una prevención de las lesiones histológicas y del mantenimiento de la función renal. Dentro de la amplia variedad de proteínas que son filtradas por el glomérulo, se han propuesto que algunas de ellas tengan una mayor capacidad tubulotóxica, estimulando los mecanismos antes mencionados <sup>51</sup>.

#### **1.4.4 Trastornos lipídicos.**

Diversos estudios experimentales han demostrado que la administración de dietas ricas en colesterol incrementa la gravedad del daño renal en el modelo de ablación renal y en otros modelos de progresión de la IRC. Por el contrario, la administración de agentes hipolipemiantes mejora esta evolución <sup>52</sup>. En modelos animales como las ratas Zucker, que desarrollan una obesidad espontánea, la progresión de la glomeruloesclerosis sufre un proceso paralelo al depósito de lípidos en el glomérulo. Si se produce una reducción de la masa renal en este tipo de ratas, agrava dichos depósitos y se ve acelerado el proceso de progresión hacia la IRC terminal. Por otro lado, se ha comprobado que el uso de estatinas ha producido un efecto favorable. Las células mesangiales poseen receptores para las lipoproteínas LDL; favoreciendo el depósito lipídico glomerular cursando con proliferación de células y de matriz mesangiales. Todos estos hallazgos experimentales podrían tener una gran trascendencia clínica, dado el gran porcentaje de

pacientes con insuficiencia renal y trastornos lipídicos. Sin embargo, las implicaciones de los trastornos lipídicos así como las posibles alternativas terapéuticas sigue siendo un aspecto controvertido <sup>53</sup>.

#### **1.4.5 Anemia.**

La mayoría de los pacientes con IRC presentan una anemia debida al déficit de la síntesis de eritropoyetina. La severidad de esta anemia suele llevar un curso paralelo generalmente al de la IRC. Varios estudios experimentales han mostrado que la anemia podría tener un efecto favorable en la progresión del daño renal, puesto que el descenso del número de hematíes causa una disminución de resistencias arteriolares renales y una disminución de la PCG. La corrección de la anemia en estos modelos experimentales fue seguida de hipertensión arterial sistémica y de un aumento de las lesiones glomerulares. Se han publicado varios trabajos clínicos en los que no muestran ninguna influencia desfavorable de la corrección de la anemia con eritropoyetina en la progresión de la IRC <sup>54-56</sup>. Respecto al posible efecto enlentecedor de la eritropoyetina sobre la progresión del fallo renal tanto en nefropatías diabéticas como en las no diabéticas, se precisan estudios prospectivos que evalúen dicha influencia.

#### **1.4.6 Otras alteraciones tubulointersticiales: papel del amonio y de los mecanismos de concentración.**

A pesar de que las alteraciones más estudiadas en estos modelos de experimentación son las glomerulares, existen también importantes

alteraciones histológicas a nivel túbulo-intersticial (dilatación tubular, fibrosis y atrofia tubulointersticial) y funcionales. Al disminuir el número de nefronas funcionantes, se produce una sobrecarga funcional en las restantes, con sus correspondientes consecuencias fisiopatológicas. El consumo de O<sub>2</sub> a nivel tubular aumenta considerablemente, dando lugar a consecuencias nocivas como la tubulotoxicidad por el oxígeno activado. Por otro lado, en el intento de combatir la acidosis metabólica con un número reducido de nefronas: la producción de amonio por neurona se multiplica y esta amniogénesis aumentada ha mostrado efectos tóxicos a nivel tubulointersticial. El amonio tiene capacidad para activar el sistema de complemento tubular, llevando a la formación del complejo C5-9 (complejo de ataque de la membrana) con propiedades citotóxicas directas. Aunque la administración de bicarbonato sódico es habitual en los pacientes con IRC, no se han realizado estudios prospectivos para determinar su influencia en la evolución de la IRC <sup>40</sup>.

Por otro lado, se ha observado que los mecanismos de concentración de orina pueden tener también efectos nocivos sobre la función renal. Al disminuir las nefronas funcionantes, los procesos de concentración sufren un proceso de readaptación; en el modelo experimental de la ablación renal, se ha comprobado que tras la administración de agua abundante en estos animales prevenía eficazmente la aparición de proteinuria y glomerulosclerosis, en contraposición con el grupo de ratas sometidas a una ingesta habitual de agua. Los mecanismos del efecto favorable de la

ingesta de agua no se conocen, pero se ha mostrado, que va seguida de una disminución de la expresión de TGF- $\beta$  por las células tubulares <sup>57</sup>.

## **1.5 FACTORES CLINICOS QUE INFLUYEN EN LA PROGRESION DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.**

### **1.5.1 Hipertensión arterial.**

En el modelo experimental de progresión de la IRC, el control de la presión arterial (PA) sistémico es fundamental para prevenir o disminuir las lesiones histológicas. Sin embargo, desde el punto de vista clínico no existen evidencias tan concluyentes como en el campo experimental. En este sentido, uno de los estudios prospectivos más importante que muestran con más claridad la influencia beneficiosa del control de la PA, es el denominado "Modification of diet in renal diseases" (MDRD study). Aunque inicialmente fue diseñado para analizar la influencia de las dietas hipoproteicas sobre la progresión del fallo renal, pero el gran número de pacientes incluidos y los diferentes objetivos de la PA diseñados han permitido estudiar con profundidad otros aspectos<sup>58-59</sup>. Los resultados finales demostraron que las cifras elevadas de PA se correlacionaban con una progresión más rápida de la insuficiencia renal. Por otro lado se comprobó el efecto favorable de reducir la PA, sobre todo a los objetivos más bajos (125/75 mmHg), estaba estrechamente relacionado con la proteinuria basal, existiendo una correlación positiva entre proteinuria y PA basal y el grado de reducción de la proteinuria en los primeros cuatro meses de tratamiento predijo de manera significativa un efecto favorable sobre la progresión de la IRC.

Existe un grupo de enfermos muy interesante para evaluar la repercusión de la HTA sobre el parénquima renal son aquellos con HTA esencial que

desarrollan insuficiencia renal lentamente progresiva; las biopsias renales muestran lesiones vasculares llamadas "nefroangioesclerosis benigna". Se estima que entre un 10-25% el porcentaje de pacientes hipertensos que desarrollan esta repercusión renal. Aunque en algunos casos parece existir una clara relación entre la severidad de la PA o el mal control tensional con respecto a la repercusión renal, en otros, el desarrollo de IRC va precedido de cifras tensionales sólo moderadamente elevadas. Por lo tanto, se supone que existen otros factores asociados, probablemente genéticos que condicionan la repercusión renal de la PA sistémica. A nivel experimental también encontramos notables diferencias entre unas cepas y otras: mientras que algunas son particularmente susceptibles al desarrollo de glomeruloesclerosis e insuficiencia renal en presencia de HTA (ratas fawn hooded y ratas Dahl, sensibles a la sal) otras muestran una resistencia acusada (ratas espontáneamente hipertensas). Es probable que en humanos existan condicionamientos genéticos de estas diferencias en la repercusión de la HTA. Es conocida la susceptibilidad de la raza negra hipertensa en el desarrollo de IRC progresiva con lesiones de nefroangioesclerosis y glomeruloesclerosis<sup>40,60</sup>.

### **1.5.2 Proteinuria.**

Ya hemos comentado con anterioridad que la cuantía de la proteinuria es un dato pronóstico importante en la mayoría de las enfermedades renales. Este valor pronóstico, conocido desde hace muchos años, se ha visto reforzado por datos recientes que muestran como el descenso de la

proteinuria con diversas medidas terapéuticas (dieta hipoproteica, IECA, ARA) predice ya desde las primeras semanas de tratamiento el efecto favorable de estas medidas sobre la función renal <sup>51,61</sup>.

### **1.5.3 Factores raciales y genéticos. Papel del número de nefronas en el nacimiento.**

Como mencionábamos antes al hablar de la HTA, existen diferencias evidentes entre unas razas y otras en cuanto a repercusión renal de la HTA o a la rapidez en la progresión de la IRC. En general, los pacientes de raza negra presentar una particular tendencia a la progresión acelerada de la IRC de la causa que sea, pero en particular de la hipertensiva y de la diabética <sup>62</sup>. Un pronóstico igualmente desfavorable se ha comprobado entre los pacientes hispanos con nefropatía o, más recientemente entre los aborígenes australianos <sup>63</sup>.

En los colectivos citados, la incidencia de diabetes mellitus tipo II (generalmente asociada a obesidad), hipertensión arterial e IRC progresiva ha aumentado en los últimos años hasta alcanzar cifras de carácter epidémico.

En animales de laboratorio se ha podido comprobar que la restricción proteica a ratas embarazadas origina que sus crías presenten un número menor de nefronas por riñón al de las ratas nacidas de madres alimentadas normalmente. Pero, además con el mismo modelo experimental, se ha observado que la malnutrición durante el embarazo va seguida de una alteración en el número y capacidad funcional de los islotes de Langerhans

pancreáticos. Por otro lado, una cepa de ratas (MWF), que presentan un número de nefronas en el nacimiento muy reducido, desarrolla espontáneamente hipertensión, proteinuria y glomeruloesclerosis.

En relación con estos datos experimentales, se han publicado algunos trabajos epidemiológicos que correlacionan el bajo peso al nacer con la evolución en la edad adulta <sup>64,65</sup>. Se han encontrado que existe una relación significativa entre un bajo peso al nacimiento y el desarrollo de HTA y diabetes mellitus tipo II en la edad adulta. De estos hallazgos deriva la teoría del “bajo peso en el nacimiento” que propone una explicación socioeconómica antes que genética para la actual epidemia de HTA, diabetes e IRC entre colectivos que están sufriendo estas patologías (negros e hispanos de Norteamérica, aborígenes australianos y las generaciones nacidas en Europa entre las dos guerras mundiales).

Cada vez hay más pruebas que implican factores genéticos en la historia natural de las enfermedades glomerulares establecidas, especialmente en la nefropatía IgA, la variedad de glomerulonefritis más frecuente, y de la diabetes, la principal causa de insuficiencia renal. Estas asociaciones se han basado en estudios de polimorfismos genéticos de los genes candidatos, especialmente de los del sistema renina-angiotensina <sup>66</sup>.

#### **1.5.4 La obesidad.**

La relación entre obesidad e hipertensión arterial (HTA) es conocida desde hace muchos años. A través de ella, la obesidad puede influir en el curso clínico de diversas nefropatías acompañadas por HTA. Sin embargo, en los últimos

años han aparecido diversos estudios que describen un cuadro clínico consistente en proteinuria, lesiones de glomeruloesclerosis y en no pocos casos desarrollo de insuficiencia renal, en relación directa con la obesidad. Los términos nefropatía, glomerulopatía, glomeruloesclerosis o proteinuria secundaria a obesidad han sido usados para describir esta entidad.

#### **1.5.4.1 Presentación clínica.**

La presentación clínica habitual consiste en una proteinuria de rango variable, sin alteraciones del sedimento urinario destacables<sup>24-31</sup>. En no pocos casos la proteinuria alcanza rango nefrótico y en nuestra experiencia puede ser masiva, con eliminaciones superiores a los 15-20 g/24 h. No obstante, no se observan las características típicas del síndrome nefrótico (hipoproteinemia, hipoalbuminemia) incluso en aquellos pacientes con proteinuria de mayor cuantía<sup>67-69</sup>. Esta ausencia de repercusión bioquímica de la proteinuria (es decir, proteinuria nefrótica pero sin síndrome nefrótico bioquímico) se ve también en otras entidades cuya base patogénica es la hiperfiltración (disminución de masa renal funcionante, nefropatía del reflujo) y tiene una considerable importancia práctica para el diagnóstico diferencial con otras entidades glomerulares. Por otra parte, dada la ausencia de hipoalbuminemia y edema, bastantes casos se detectan de manera casual, cuando ya la enfermedad (insuficiencia renal, lesiones de glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial) está muy avanzada.

Las causas fisiopatológicas de esta ausencia de repercusión bioquímica de la proteinuria secundaria a obesidad, son desconocidas. En un estudio previo

presentamos evidencia de que los pacientes con proteinuria masiva sin repercusión bioquímica (la mayoría debidas a procesos de hiperfiltración) mostraban unas eliminaciones urinarias de  $\beta$ -2 microglobulina y de diversos enzimas tubulares (NAG) significativamente inferiores a las de los enfermos con proteinurias similares pero con síndrome nefrótico bioquímico completo <sup>68</sup>. Este dato podría apuntar a un diferente manejo tubular de las proteínas filtradas en el glomérulo: en las nefropatías por hiperfiltración la reabsorción y degradación tubular de las proteínas podría ser menor que en otras enfermedades causantes de síndrome nefrótico, colaborando así en la menor repercusión bioquímica de la pérdida proteica. No obstante, no se han publicado más datos experimentales que profundicen en este aspecto. La utilidad de la ausencia/presencia de repercusión bioquímica de cara al diagnóstico diferencial de una proteinuria nefrótica ha sido reconocida por diversos autores <sup>70</sup>.

En las primeras descripciones de pacientes con nefropatía por obesidad la función renal era normal. Sin embargo, posteriormente se ha descrito algún caso con insuficiencia renal <sup>71</sup>. Dado que muchos casos con esta entidad se habían descrito en estudios de autopsias, la información sobre los aspectos evolutivos de la función renal era muy escasa.

#### **1.5.4.2 Histología renal.**

La lesión más frecuentemente encontrada en las biopsias renales de la nefropatía por hiperfiltración es una glomerulosclerosis segmentaria y focal (GSF) <sup>12, 23-31</sup>, aunque también se han descrito casos sin lesiones evidentes o con proliferación de matriz mesangial aislada <sup>26,33</sup>. La GSF asociada a obesidad

presenta características peculiares, muy importantes para su diferenciación con las GSF primarias o idiopáticas: la glomerulomegalia es un dato distintivo y casi siempre presente <sup>12,70</sup>. De hecho, en algunos casos se ha objetivado solamente glomerulomegalia sin lesiones de GSF <sup>12</sup>, aunque es posible que las lesiones de esclerosis pasen desapercibidas en biopsias con un escaso número de glomérulos. La glomerulomegalia, con diámetros glomerulares muy por encima de los valores medios, es un hallazgo también habitual en otras nefropatías por hiperfiltración (reflujo vesicoureteral, reducción de masa renal funcionante, nefropatía diabética incipiente). En comparación con los pacientes con GSF idiopática, los casos asociados a obesidad presentan un porcentaje menor de glomérulos afectados por esclerosis segmentaria <sup>12</sup>. Otro dato distintivo es que la fusión pedicular de los podocitos es más irregular en los casos producidos por obesidad, en contraposición con la fusión difusa y severa que se observa en los casos idiopáticos <sup>70</sup>.

#### **1.5.4.3 Patogenia.**

Los mecanismos por los que la obesidad puede inducir proteinuria y lesiones de GSF son desconocidas, aunque existen evidencias que apuntan hacia la participación de los fenómenos de hiperfiltración glomerular. En los sujetos obesos se ha observado que los filtrados glomerulares muy elevados, característicos de la hiperfiltración, son habituales <sup>71-73</sup>. Además, presentan el característico perfil hemodinámico de la hiperfiltración, con vasodilatación preglomerular y aumento de la fracción de filtración. Dado que el desarrollo de lesiones de GSF es el resultado histológico final de las situaciones de

hiperfiltración, tanto experimentales como clínicas <sup>74</sup>, se podría concluir sin más que la nefropatía de la obesidad es otra patología mediada por hiperfiltración. Sin embargo, no sabemos qué otros mecanismos patogénicos pueden participar y cuáles son las causas que condicionan dicha hiperfiltración. Los obesos presentan característicamente una resistencia a la insulina, con niveles circulantes de insulina elevados; esta hiperinsulinemia puede colaborar en los cambios hemodinámicos referidos <sup>75</sup>. Además, la insulina estimula la síntesis de diversos factores de crecimiento que conducen a la formación de esclerosis en modelos experimentales de nefropatía <sup>76</sup>. Los sujetos obesos muestran niveles elevados de leptina, hormona producida por los adipocitos y que influye decisivamente en la regulación de la alimentación. Estudios recientes han mostrado que la administración de leptina a animales de experimentación induce la aparición de proteinuria y lesiones de glomeruloesclerosis, en paralelo con un incremento de la síntesis de TGF- $\beta$ , factor de crecimiento con una marcada capacidad para la formación de esclerosis-fibrosis <sup>77</sup>. De confirmarse esta implicación de la leptina en la génesis de la esclerosis glomerular, abriría nuevas posibilidades de investigación y tratamiento en las nefropatías por obesidad.

Las ratas Zucker obesas constituyen un modelo experimental de nefropatía por obesidad, puesto que desarrollan, por anomalías genéticas, una obesidad progresiva, con hiperinsulinemia, hiperlipidemia, glomeruloesclerosis e insuficiencia renal terminal <sup>78</sup>. En este modelo se ha comprobado la importancia de la hiperlipidemia en la génesis de las lesiones renales; además de observarse el depósito de lípidos en las lesiones glomerulares, el tratamiento con fármacos

hipolipemiantes condujo a una significativa prevención del daño renal <sup>79,80</sup>. Los pacientes obesos tienen una acusada tendencia al desarrollo de hiperlipidemia y la aparición de proteinuria agrava esta tendencia. No obstante, no ha sido demostrado aún que el tratamiento con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes, mejore o prevenga la aparición de complicaciones renales.

La prevalencia del síndrome de apnea del sueño es muy elevada entre los sujetos obesos y algunos autores han sugerido la posibilidad de que la hipoxia nocturna intermitente producida por este cuadro participe en la génesis de las lesiones renales <sup>81</sup>. Sin embargo, en un estudio reciente, la proporción de pacientes con apnea del sueño que presentaron proteinuria significativa fue muy escasa, lo que iría en principio en contra de esta asociación <sup>82</sup>.

Si la base patogénica de la nefropatía por obesidad es la hiperfiltración, cabría esperar que el sobrepeso tuviera una influencia desfavorable sobre otras nefropatías por hiperfiltración, como la agenesia renal, la nefropatía por reflujo o la diabetes mellitus en sus estadios iniciales sin embargo los estudios realizados sobre este tema son muy escasos.

Los datos comentados a favor de un efecto aditivo patogénico de la obesidad con otras condiciones de hiperfiltración son muy interesantes por su posible extrapolación a otras entidades como la diabetes mellitus tipo II o el trasplante renal, en las que es muy frecuente la presencia de obesidad o sobrepeso. Aunque en el trasplante renal se ha demostrado que la supervivencia del injerto renal es inferior en los transplantados obesos <sup>83</sup>, no se han analizado con profundidad los mecanismos implicados en esta observación. En cuanto a la diabetes mellitus II, es llamativa la ausencia de datos

disponibles, teniendo en cuenta la alta prevalencia de obesidad en esta entidad. En nuestra experiencia y en la de otros autores <sup>12</sup> no pocos pacientes diagnosticados de GSF por obesidad desarrollan tras varios años de seguimiento una diabetes tipo II, sin que se observaran lesiones de nefropatía diabética en la biopsia renal. Se requieren estudios clínicos y experimentales para analizar la influencia de la obesidad en la nefropatía diabética del adulto. Por último, como comentábamos anteriormente, la proporción de sujetos obesos que desarrolla proteinuria parece ser escasa. No se conocen los factores asociados que precipitan esta complicación, salvo la disminución de masa renal en los pacientes con agenesia o uninefrectomía <sup>67</sup>. Es probable que determinados polimorfismos genéticos jueguen un papel determinante, aunque no existen datos disponibles. Por otra parte, en los pacientes con masa renal aparentemente normal (2 riñones) el número de nefronas funcionantes oscila entre 300.000 y más de 1.200.000 por riñón, como diversos estudios morfológicos han puesto de manifiesto <sup>84</sup>. Es posible que un número reducido de nefronas, determinado ya desde el nacimiento y en estrecha relación con el peso al nacer, juegue un papel clave en la tendencia a desarrollar estas complicaciones renales cuando aparece obesidad en la fase adulta. Diversos estudios epidemiológicos recientes han corroborado la relación entre el peso en el nacimiento y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, diabetes e insuficiencia renal en las fases finales de la vida <sup>85,86</sup>.

#### **1.5.4.4 Tratamiento.**

Lógicamente, la reducción de peso debiera de ser el aspecto terapéutico más determinante; sin embargo, la evidencia disponible acerca de su influencia es más bien escasa<sup>23,29,30</sup>. En un estudio de nuestro grupo, demostramos que la reducción de peso iba seguida de una disminución drástica de la proteinuria (de  $2.9 \pm 1.7$  a  $0.4 \pm 0.6$  g/24h) en un grupo de pacientes con proteinuria secundaria a obesidad<sup>87</sup>. Sin embargo, el seguimiento en este estudio fue de 12 meses y no hay estudios realizados a largo plazo. Es preciso tener en cuenta que el mantenimiento de una dieta hipocalórica estricta es difícil durante períodos prolongados de tiempo. Por estos motivos, se requieren otros tratamientos en adición a la dieta en la mayoría de pacientes.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina con inhibidores de la ECA (IECA) y más recientemente con los inhibidores de receptores de angiotensina II (ARA) ha mostrado una acusada influencia favorable en todas las patologías por hiperfiltración, tanto experimentales como clínicas<sup>74</sup>. La reducción de proteinuria es, a nivel clínico, un excelente marcador de la influencia favorable de este tratamiento en cualquier tipo de nefropatía proteinúrica crónica<sup>61,88,89</sup>. Por lo tanto, los IECA y ARA pueden ser un arma terapéutica eficaz en la nefropatía por obesidad, en la que, como hemos visto, la hiperfiltración parece jugar un papel fundamental. Sin embargo, de nuevo los datos son escasos. En nuestra experiencia<sup>87</sup>, el captopril indujo un efecto antiproteinúrico muy evidente, superponible al obtenido con reducción de peso, en pacientes con proteinuria por obesidad. Extrapolando la experiencia con otras nefropatías proteinúricas, podemos suponer que este efecto antiproteinúrico anuncia una

influencia favorable, renoprotectora, sobre la evolución a largo plazo de la función renal. No obstante, se precisan estudios prospectivos a largo plazo para confirmar estos datos. Por tanto, es posible que la reducción significativa de peso y el tratamiento con IECA/ARA deban ser medidas terapéuticas complementarias que potencian su acción.

Aunque, como apuntábamos antes, no existe evidencia de un efecto renoprotector directo de los tratamientos hipolipemiantes en esta nefropatía, la frecuente dislipemia de los enfermos obesos debe ser tratada en el contexto de su asociación con complicaciones cardiovasculares. Es posible que se requieran períodos de seguimiento muy prolongados para valorar su efecto sobre la función renal en los casos con proteinuria.

En resumen, aunque la evidencia disponible es escasa, la dieta hipocalórica junto con modificaciones del estilo de vida (ejercicio físico regular), el tratamiento con fármacos que bloqueen el sistema renina-angiotensina (IECA o ARA) y los tratamientos hipolipemiantes constituyen los abordajes terapéuticos básicos de la nefropatía asociada a obesidad.

## **2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO**

1. Por lo anteriormente expuesto, las variaciones en el peso corporal (tanto ganancias como pérdidas) podrían tener una repercusión notable en la cuantía de la proteinuria. Nos propusimos revisar, de forma retrospectiva, la evolución de aquellos pacientes con nefropatías proteinúricas crónicas que hubieran presentado variaciones de su peso corporal superiores a un 10%, independientemente del motivo que causó el incremento o la pérdida de peso.
2. Aunque se han publicado casos clínicos y series cortas de pacientes que describen la asociación de proteinuria y obesidad, siendo la GSF la lesión histológica más frecuentemente observada, no existen seguimientos a largo plazo de este tipo de enfermos, por lo que no se ha podido valorar adecuadamente el pronóstico real o los factores que condicionan su evolución. En este sentido, realizamos un estudio retrospectivo de todos los pacientes obesos en los que se hubiera establecido mediante biopsia renal un diagnóstico de GSF.
3. Por lo expuesto en el apartado 1.4.4.4 (Patogenia de la nefropatía de la obesidad), los datos experimentales y clínicos disponibles apuntan a que una situación de hiperfiltración glomerular sostenida es la base patogénica principal de la enfermedad renal asociada a obesidad. Esta hiperfiltración glomerular presenta un perfil hemodinámico similar al de los pacientes con reducciones de masa renal, en los que también se ha descrito un riesgo de desarrollar proteinuria y lesiones de GSF. Cabría hipotetizar que la coexistencia de obesidad podría incrementar el riesgo de proteinuria e IRC entre los pacientes con reducciones del parénquima renal, pero no se han

realizado estudios en este sentido. Para evaluar esta hipótesis, analizamos de forma retrospectiva la evolución de una cohorte de pacientes sometidos a nefrectomía unilateral que habían sido seguidos de manera prolongada en nuestro servicio.

4. Si bien estudios preliminares mostraban un efecto antiproteinúrico de la pérdida de peso en los sujetos diagnosticados de proteinuria asociada a obesidad, no existían ensayos prospectivos y controlados que demostraran de forma concluyente tal hipótesis. Por otra parte, se podría hipotetizar que tal efecto antiproteinúrico de la pérdida de peso podría observarse también en otras nefropatías proteinúricas crónicas, de etiología diabética o no diabética, siempre que el paciente presentara obesidad o sobrepeso. En este sentido, realizamos un estudio prospectivo, controlado y randomizado, para evaluar el efecto antiproteinúrico de una dieta hipocalórica en un grupo de pacientes con nefropatías proteinúricas crónicas de diversas etiologías y sobrepeso.

### **3. MATERIAL Y METODOS**

### **3.1 ESTUDIO 1: INFLUENCIA DE LAS VARIACIONES AMPLIAS DE PESO SOBRE LA CUANTIA DE LA PROTEINURIA.**

#### ***Pacientes***

Se hizo una búsqueda retrospectiva, entre los pacientes atendidos en la consulta de Nefrología de nuestro hospital y diagnosticados de nefropatías crónicas proteinúricas (con una duración superior a un año), de aquellos casos que hubieran presentado variaciones de su peso corporal  $>10\%$  a lo largo de la evolución.

#### ***Determinaciones clínicas y analíticas***

En los casos identificados se registraron todos los parámetros clínicos y analíticos en el período comprendido entre el inicio del cambio de peso y la máxima variación, positiva o negativa, del peso respecto a su valor basal. Como valores basales, se consideraron los obtenidos en la última revisión clínica efectuada antes de iniciarse el cambio de peso.

#### ***Análisis estadístico***

Los datos están expresados como media y desviación estándar y el rango correspondiente. El tratamiento estadístico de estas variables se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS 11.0 para Windows. Se realizaron comparaciones entre grupos según el test de t-Student y Mann-Whitney. Para la correlación se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson.

### **3.2 ESTUDIO 2: EVOLUCION A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES OBESOS CON LESIONES DE GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL.**

#### ***Pacientes***

Hemos estudiado retrospectivamente 15 pacientes diagnosticados de glomeruloesclerosis segmentaria y focal asociada a la obesidad. El diagnóstico era establecido por la presencia de lesiones de glomeruloesclerosis segmentaria y focal (depósitos segmentarios en el penacho glomerular y algunos glomérulos con imagen compatible con glomeruloesclerosis segmentaria y focal por medio de la microscopía electrónica y la inmunofluorescencia) en pacientes obesos. La obesidad era definida como un índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup> (índice de masa corporal calculado como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros). Obesidad de clase I era definida como el IMC entre 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>. Clase II con un IMC entre 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> y clase III con un IMC >40 kg/m<sup>2</sup>. Eran excluidos del estudio aquellos pacientes con diabetes mellitus, enfermedades sistémicas, enfermedad hepática, enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana o aquellos pacientes que presentaran lesiones de glomeruloesclerosis segmentaria y focal superpuestas en otras lesiones glomerulares.

### ***Determinaciones clínicas y analíticas***

Los datos clínicos, analíticos y radiológicos eran determinados en el momento inicial del estudio y durante su seguimiento de cada una de las historias clínicas de los pacientes. El aclaramiento de creatinina era calculado como siempre ajustado a 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal. Los datos de la biopsia renal eran considerados al inicio del seguimiento del estudio. Todos los pacientes eran vistos en la consulta del hospital entre 3 y 6 meses desde el inicio del seguimiento. En cada visita se realizaba un examen físico completo, hemograma completo, análisis bioquímico completo, un sedimento urinario, proteinuria de 24 horas y aclaramiento de creatinina. La proteinuria nefrótica era definida como proteinuria >3.5 gramos en 24 horas. El síndrome nefrótico era definido como la proteinuria en rango nefrótico junto a hipoalbuminemia (albúmina sérica <3 g/dL). La insuficiencia renal era definida como creatinina sérica superior a 1.4 mg/dL junto con aclaramiento de creatinina inferior a 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. La insuficiencia renal progresiva era calculada como el incremento del 50% de la creatinina basal del seguimiento. La hipertensión arterial era definida como la presión arterial sistólica superior a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica superior a 90 mmHg. La presión arterial media era calculada como la presión arterial diastólica más un tercio de la diferencia entre la presión arterial sistólica y la diastólica.

Las biopsias renales eran analizadas por el porcentaje de glomérulos normal, segmentario y esclerótico. El diámetro medio de los glomérulos normales era determinado en todas las biopsias. La determinación del

diámetro glomerular era realizado por un micrómetro montado en el microscopio óptico tipo Leitz-Wetzlar, según las indicaciones del laboratorio. Todos los glomérulos que tenían 4 o más asas capilares en una tinción de PAS eran estudiados. El diámetro glomerular era calculado como la media de dos medidas realizadas: la primera era la distancia entre la membrana basal periférica de las dos asas capilares más distantes y la segunda era el diámetro perpendicular a la medida antes determinada. El diámetro glomerular era calculado entre 3-15 glomérulos de cada paciente y la media de estos valores era el diámetro glomerular de cada paciente. La severidad de la fibrosis intersticial, la atrofia tubular y la arteriosclerosis era calculada por medio de una medida semicuantitativa en una escala de 0-4, siendo 0: nada y 4: severo.

Los datos clínico-patológicos de los quince pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria y focal eran comparados con otros 15 pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria y focal idiopática. Los dos grupos eran similares estadísticamente según función renal y aclaramiento de creatinina en el momento de la biopsia renal. La glomeruloesclerosis segmentaria y focal idiopática era definida como la presencia de glomeruloesclerosis segmentaria y focal en pacientes con una morfología renal normal y ausencia de reflujo vesicoureteral, IMC <30 kg/m<sup>2</sup> y no existencia de otras causas de glomeruloesclerosis conocidas.

### ***Análisis estadístico***

El análisis estadístico de las variables cuantitativas era realizado por un test de Wilcoxon y un test de Mann-Whitney según fuera necesario. Las variables cualitativas eran comparadas por un test exacto de Fisher. El coeficiente de correlación de Pearson era usado para el estudio de la relación entre variables cuantitativas. El análisis de regresión lineal univariable fue realizado para identificar las variables predictoras de progresión de la insuficiencia renal. El análisis de supervivencia fue realizado por el método de Kaplan-Meier y las comparaciones estadísticas eran realizadas según el test log rank. Todos los datos están expresados como media  $\pm$  desviación estándar. Los valores con una  $p < 0.05$  eran estadísticamente significativos.

### **3.3 ESTUDIO 3: INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LOS SUJETOS CON NEFRECTOMIA UNILATERAL.**

#### ***Pacientes***

Los sujetos del estudio fueron seleccionados entre aquellos pacientes atendidos en la consulta de Nefrología durante el período de Junio de 1997 y Junio de 1998 que habían sido nefrectomizados con 12 meses de anterioridad. Los criterios de selección fueron los siguientes: ausencia de anomalías o defectos en el riñón contralateral como nefrolitiasis, hidronefrosis y masas o quistes renales, un período de seguimiento postnefrectomía superior a 12 meses, un sedimento urinario normal en el momento de la nefrectomía, con proteinuria negativa y una creatinina sérica o urea dentro de los límites normales, y ausencia de alteraciones en el postoperatorio que pudieran afectar a la función renal como enfermedades sistémicas, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica o infecciones crónicas.

De los ciento quince pacientes a los que se les había practicado una nefrectomía, sólo 73 pacientes cumplían los criterios de selección. Los cuarenta y dos pacientes restantes fueron excluidos por las siguientes razones: en 14 pacientes no fue posible obtener datos de la función renal o del sedimento urinario en el momento de la nefrectomía. 10 pacientes presentaban anomalías morfológicas en el riñón contralateral (4 con cicatrices secundarias a pielonefritis crónica, 3 con litiasis renales y 3 pacientes con uropatía obstructiva). Cinco pacientes tenían diabetes mellitus

tipo II y otros 4 pacientes presentaban una cirrosis hepática y por último en nueve pacientes el período de seguimiento fue sólo de 9 meses.

### ***Determinaciones clínicas y analíticas***

Por lo tanto el estudio clínico observacional fue realizado en 73 pacientes y constaba de los siguientes parámetros: historia médica y un examen físico que incluía toma de presión arterial, peso y altura eran determinado en todos los casos. En el estudio nefrológico fue determinado: creatinina sérica (mg/dL), aclaramiento de creatinina (mL/min), proteinuria (g/24 horas), microalbuminuria, todos estos parámetros eran determinados 3 veces en un período de dos meses, determinando el valor medio de estos. Otros tests realizados fueron: hemograma, perfil bioquímico completo, sedimento urinario y un urocultivo. Se realizó una ecografía abdominal a todos los pacientes. En el momento inicial del seguimiento de los pacientes fueron recogidos los datos médicos y analíticos de los pacientes que habían sido sometidos a una nefrectomía: edad, presión arterial, peso, índice de masa corporal, creatinina sérica, aclaramiento de creatinina y proteinuria. Estos mismos datos habían sido recopilados en cada una de las visitas clínicas de los pacientes. Las pruebas hematológicas y bioquímicas comprendían: hemograma completo, glucosa, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo, sodio, potasio, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatada alcalina, GOT, GPT y lactato deshidrogenada), un sedimento urinario, proteinuria en orina de 24 horas y un aclaramiento de creatinina.

La toma de presión arterial era realizada con un esfigmomanómetro de mercurio estándar. La presión arterial sistólica y diastólica eran obtenidas después de cinco minutos de descanso, en posición "sentado", era determinada la presión media de las tres determinaciones realizadas. La presión arterial media era calculada como la presión arterial diastólica más un tercio de la diferencia entre la presión arterial sistólica y la diastólica. El índice de masa corporal (IMC) era calculado como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. La obesidad era definida como un  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ , el sobrepeso era considerado entre 27 y 29.9  $\text{kg/m}^2$ . La insuficiencia renal era definida como una creatinina sérica superior a 1.4 mg/dL junto con un aclaramiento de creatinina inferior a 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. La inversa de la creatinina era calculado en los pacientes durante su seguimiento y antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Una biopsia renal fue realizada en dos pacientes antes del estudio. En cada biopsia se analizó por medio de microscopía óptica, microscopía electrónica y estudio de inmunofluorescencia. El diámetro medio de los glomérulos era determinado en los glomérulos no esclerosados de ambas biopsias. Los parámetros bioquímicos eran determinados por autoanalizadores estándares. La determinación de la proteinuria era realizada por procedimientos de radioinmunoanálisis. La microalbuminuria era definida como la excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/día.

### ***Análisis estadístico***

Los valores están expresados como media  $\pm$  desviación estándar. Para el análisis estadístico se emplearon los tests para datos apareados y no apareados con la t de Student. La prueba de la Chi-cuadrado era utilizada para variables cualitativas. La inversa de la creatinina era calculada por medio de un análisis lineal de regresión. El estudio de la evolución de los datos de las variables a lo largo del tiempo fue realizado común análisis de la varianza para muestras repetidas (ANOVA). El mantenimiento de un proteinuria negativa y una función renal normal era estimado por un análisis de supervivencia según el método de Kaplan-Meier y test de log-rank era usado para la comparación de ambos grupos. El análisis de regresión logística era realizado para determinar la influencia de los diferentes parámetros en el momento de la nefrectomía en el desarrollo de la proteinuria y de la insuficiencia renal. Los valores de  $p < 0.05$  eran considerados como estadísticamente significativos.

### **3.4 ESTUDIO 4: EFECTO ANTIPROTEINURICO DE LA PÉRDIDA DE PESO.**

#### ***Pacientes***

Los sujetos incluidos en este estudio fueron seleccionados entre los pacientes atendidos en la consulta de Nefrología de nuestro hospital desde Junio a Octubre del año 2000. Los criterios de inclusión que se establecieron fueron los siguientes: nefropatías crónicas (con una duración superior al año), diabéticas o no diabéticas, con proteinuria  $>1$  gramo/día (en tres determinaciones consecutivas al menos en 6 meses previos al estudio) y sobrepeso (IMC) $>27$ . Pacientes con creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>)  $<2$ mg/dL y una situación clínica estable. Se excluyeron aquellos casos con deterioro rápido de función renal, síndrome nefrótico que requieran diuréticos, enfermedades sistémicas en fase de actividad e hipertensión arterial de difícil control. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital 12 de Octubre.

#### ***Diseño del estudio***

Todos los pacientes completaron un periodo de 2 meses previos al estudio, donde se realizaba una historia clínica detallada y una exploración física que incluía: toma de la presión arterial y cálculo del IMC. Asimismo se realizó un estudio analítico (proteinuria de 24 horas, creatinina sérica y urea) para determinar que pacientes cumplían los criterios de inclusión o exclusión. En aquellos pacientes que tomaban fármacos que pudieran modificar la proteinuria (IECA, ARA II y calcio antagonistas), se procedió a un periodo de

lavado, interrumpiendo esta medicación antihipertensiva. El objetivo del control de la presión arterial se situó en cifras  $\leq 140$  de presión sistólica y  $\leq 90$  de presión diastólica. La doxazosina fue elegido como fármaco hipotensor inicial pudiendo utilizarse posteriormente amlodipino (calcioantagonista dihidropiridínico) si fuera necesario para el control de la presión arterial. Se evitó durante el estudio el uso de fármacos de tipo antiinflamatorios no esteroideos. Aquellos pacientes que estaban recibiendo estatinas para control de su hiperlipidemia u otros fármacos hipotensores distintos de IECA, ARA II o calcio antagonistas no dihidropiridínicos (incluyendo diuréticos y betabloqueantes) eran informados de la necesidad de continuar con estos fármacos sin realizar cambios de dosis a lo largo del estudio. Después de la visita de inicio del estudio, se procedió a la randomización aleatoria de los pacientes de forma 2:1 asignándose al grupo de la dieta normoproteica hipocalórica o al grupo control. Grupo I (pacientes que cumplían los criterios de inclusión antes mencionados y que fueron sometidos a una dieta hipocalórica, pobre en sal sin restricción proteica) y Grupo II (pacientes con mantenimiento de su dieta habitual pobre en sal). La duración del estudio fue de 5 meses. En los 30 pacientes seleccionados se realizó una historia médica (causa de la insuficiencia renal) y un examen físico exhaustivo en el que se incluía medición de la tensión arterial, peso y talla. Los pacientes realizaron tres visitas programadas durante el estudio (Basal, primer y quinto mes). Durante el seguimiento los pacientes eran reevaluados, incluyendo un examen físico completo y una entrevista con la Unidad de Nutrición de nuestro hospital. Asimismo se procedió a un control analítico bioquímico en la visita de inicio, en

el primer y quinto mes, incluyendo (glucosa, creatinina, urea, ácido úrico, calcio, fósforo, sodio, potasio, colesterol, triglicéridos, IGF-1, Apo A, Apo B, Lipo A, HDL, LDL, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, GOT, GPT, GGT, y LDH), junto con la realización de un análisis urinario en el que se incluía (volumen de orina en 24 horas, sodio, potasio, creatinina, urea y proteinuria de 24 horas). En los pacientes diabéticos se determinó el porcentaje de hemoglobina glicosilada en el primer y quinto mes.

### ***Dieta***

Todos los pacientes fueron evaluados por los médicos de la Unidad de Nutrición del Hospital. Durante el período previo al estudio, 3 meses antes de la randomización, los pacientes cumplieron un régimen dietético. Los requerimientos calóricos eran calculados en relación al sexo, peso y altura (según la fórmula de Harris Benedict)<sup>90</sup>, como el 150% de la energía basal consumida. Esta fórmula está aplicada según el peso corporal (ajustada al peso corporal =  $((ABW-IBW) \times 0.25) + IBW$ ), donde ABW es el peso corporal actual y el IBW es el peso ideal<sup>91</sup>. Los pacientes que fueron randomizados al grupo de estudio, se prescribió una dieta basada en una reducción de 500 calorías con respecto a su dieta habitual. Esta dieta estaba compuesta por un contenido de macronutrientes en un 25-30% de grasas y un 55-60% de carbohidratos. El contenido de proteínas era ajustado en 1-1.2 g/kg/día. Esta dieta hipocalórica se mantuvo durante los 5 meses de estudio. Los pacientes randomizados al grupo control completaron un régimen dietético diario y no hubo recomendaciones con respecto a modificar su dieta habitual, excepto en la

ingesta proteica basada en 1-1.2 g/kg/día. Se realizó un nuevo control dietético pasados 3 meses para comprobar que se seguía manteniendo esta dieta.

### ***Determinaciones clínicas y analíticas***

La obesidad era definida en función del índice de masa corporal (IMC), que se calcula según el peso en Kilogramos dividido por la talla en metros elevada al cuadrado (Kg/m<sup>2</sup>). Valores superiores a 30 Kg/m<sup>2</sup> se consideran como defintorios de obesidad, con 3 grados: grado I (IMC 30-34.9 Kg/m<sup>2</sup>); grado II (35-39.9 Kg/m<sup>2</sup>) y grado III u obesidad "mórbida" cuando el IMC es superior a 40 Kg/m<sup>2</sup>. La definición de sobrepeso consiste en un IMC > 27 Kg/m<sup>2</sup>. La presión arterial se tomó en sedestación y en bipedestación en todas las visitas clínicas con un esfigomanómetro estándar.

Las determinaciones analíticas eran realizadas en ayunas. El aclaramiento de creatinina era realizado utilizando la fórmula de Cockroft-Gault <sup>92</sup> y estandarizada según la superficie corporal de 1.73 m<sup>2</sup>. Un autoanalizador estándar era utilizado para la determinación de los valores bioquímicos. La proteinuria era determinada por métodos de radioinmunoanálisis.

La insuficiencia renal era definida como Crs > 1.4 mg/dL junto a un aclaramiento de la creatinina menor de 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

### ***Objetivos del estudio***

El objetivo primario era evaluar los cambios en la proteinuria. El número de pacientes que mostraban una reducción de la proteinuria superior al 30% eran analizados en ambos grupos. Como objetivos secundarios establecimos:

cambios en la función renal (estimados por la creatinina sérica y por el aclaramiento de creatinina según fórmula de Cockcroft-Gault) y los cambios observados en el perfil lipídico (Colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL colesterol, Apo A, Apo B y Apo B/A).

### ***Análisis estadístico***

El análisis de los objetivos primarios y secundarios fue realizado según el principio de intención de tratar. Los datos están expresados como media, desviación estándar y el rango correspondiente. Para las comparaciones basales entre grupos según el test de t-Student y Mann-Whitney. Para el análisis intragrupos fueron utilizados los test de t-Student y test de Wilcoxon para datos apareados. En el análisis intergrupos fueron utilizados los tests de Kruskal-Wallis y el test de Mann-Whitney. Para la correlación se aplicó según el coeficiente de correlación de Pearson. El grado de significación estadística en el objetivo primario (cambios en la proteinuria) fue de 0.017 según la corrección del test de Bonferroni. Para el resto de objetivos se utilizó un grado de significación estadística de 0.05. El análisis de regresión logística múltiple fue realizado para determinar el grado de influencia de los diferentes parámetros sobre el descenso de la proteinuria (>30%). El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 11.0 para Windows.

El cálculo del tamaño muestral fue realizado basándonos en un estudio previo, en el que habíamos encontrado como la pérdida de peso daba lugar a un descenso de la proteinuria próximo al 58% ( $2.9 \pm 1.7$  a  $1.2 \pm 1$  g/24 h) después de 6 meses de tratamiento con una dieta hipocalórica en 9 pacientes

con proteinuria asociada a la obesidad <sup>88</sup>. En este estudio, los pacientes eran randomizados 2:1, asignándose al grupo de estudio el mayor número de pacientes. Según estos datos, y asumiendo una reducción de la proteinuria con una desviación estándar de 1.5 g/24 h para conseguir una diferencia media de 1.5 g/24 h en la reducción de la proteinuria entre el grupo de estudio y el grupo control, considerando un poder estadístico del 80% y un error alfa de 0.05, el tamaño muestral necesario para el estudio era de 20 pacientes para el grupo de estudio y 10 pacientes para el grupo control.

## **4. RESULTADOS**

#### **4.1 ESTUDIO 1: INFLUENCIA DE LAS VARIACIONES AMPLIAS DE PESO SOBRE LA CUANTIA DE LA PROTEINURIA.**

Se identificaron siete pacientes que habían presentado variaciones >10% de su peso corporal. En 5 pacientes (1 mujer, 4 varones), el peso corporal había descendido de  $94.1 \pm 11.3$  Kg (81.4-106) a  $79.8 \pm 8.6$  Kg (66-86) ( $-14.9 \pm 5.8\%$ ) en un período de  $9.4 \pm 4.4$  meses (6-16 meses). El IMC mostró un descenso de  $32 \pm 3.6$  Kg/m<sup>2</sup> a  $27.1 \pm 2.9$  Kg/m<sup>2</sup>. Los diagnósticos clínicos en estos 5 casos eran glomeruloesclerosis asociada a obesidad 3/5 (60%), nefropatía diabética 1/5 (20%) y nefropatía del reflujo 1/5 (20%). Los motivos identificados que causaron tan notables pérdidas de peso fueron cuadros depresivos severos en 2, úlcera gástrica en 2 e hipertiroidismo en 1. La proteinuria basal era  $4.5 \pm 2.3$  g/24 h (1-7.2) que se había reducido a  $0.5 \pm 0.5$  g/24 h (0.1-1.5) en el momento de la máxima reducción de peso (Tabla 1.1). El descenso de la proteinuria respecto al valor basal fue de  $-88.9 \pm 7\%$  (79.1-95.6%). No se observaron cambios significativos de la función renal (Tabla 1.1), permaneciendo estables los valores de creatinina sérica y del aclaramiento de creatinina en todos los casos. La presión arterial tanto sistólica como diastólica, presentó una tendencia al descenso; todos los enfermos recibían IECA (4 casos, enalapril 10-40 mg/día) o ARAII (losartán 100 mg/día) en el período basal, como fármacos antiproteinúricos. Coincidiendo con la progresiva disminución de la proteinuria y PA en paralelo al descenso del peso, las dosis de IECA/ARAII se habían reducido en los 5 casos, pero sin que ello interfiriera con el drástico descenso de proteinuria (Figuras 1.1 y 1.2).

Los 2 pacientes restantes (1 hombre, 1 mujer) habían presentado una ganancia de peso de un  $18.6 \pm 3.7\%$  en un período de  $10.1 \pm 3.8$  meses, pasando el peso corporal de  $70.5 \pm 6.3$  kg (66-75) a  $83.5 \pm 4.9$  kg (80-87) y el IMC de  $24.5 \pm 1.55$  kg/m<sup>2</sup> (23.4-25.6) a  $29 \pm 0.9$  kg/m<sup>2</sup> (28.3-29.7) (Tabla 1.2). La proteinuria basal, de  $0.85 \pm 0.5$  g/24 h (0.5-1.2) presentó un notable incremento, llegando a  $5.9 \pm 0.1$  g/24 h (5.8-6) en el momento de mayor peso. Los diagnósticos de estos enfermos correspondían a una nefropatía lúpica sin datos de actividad inmunológica y a una nefropatía del reflujo. En ambos casos la ganancia de peso se asoció a trastornos bulímicos de los que ambos pacientes presentaban antecedentes. La dosis de captopril que tomaban basalmente estos dos pacientes (50-100 mg/día) fue incrementada progresivamente, en un intento de controlar la proteinuria: aunque la PA tendió a descender (Tabla 1.2) no se logró contener el incremento de la proteinuria (Figuras 1.3 y 1.4). La función renal permaneció estable en ambos.

Tomando los 7 pacientes en conjunto, existió una correlación positiva entre la pérdida de peso relativa ( $(\text{peso final} - \text{peso inicial}) / \text{peso inicial} \times 100$ ) y pérdida de proteinuria relativa ( $(\text{proteinuria final} - \text{proteinuria inicial}) / \text{proteinuria inicial} \times 100$ ) ( $r=0.89$ ,  $p= 0.007$ ).

#### **4.2 ESTUDIO 2: EVOLUCION A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES OBESOS CON LESIONES DE GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL.**

##### **Características clínicas en la presentación**

La tabla 2.1 resume las principales características clínicas y patológicas de los pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria y focal asociada a la obesidad (GSF-O). Todos los pacientes eran de raza caucasiana. La mayoría de estos pacientes (nueve casos, 60%) tienen una obesidad tipo I (IMC 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>), tres (20%) tienen una obesidad tipo II (IMC 35-39.9 kg/m<sup>2</sup>) y el resto, otros tres pacientes (20%) pertenecen al tipo III u obesidad mórbida (IMC>40 kg/m<sup>2</sup>). En el momento del inicio del estudio, cinco pacientes (33%) (Pacientes del 11-15, Tabla 2.1) presentaban insuficiencia renal y ocho (53%) tenían hipertensión (Tabla 2.5).

La media de la proteinuria era de  $3.1 \pm 2$  g/24h (0.9-8.7 g/24horas). Aunque seis pacientes (40%) mostraban proteinuria en rango nefrótico (>3.5 g/24h), los niveles de albúmina y proteína sérica eran normales en todos los casos sin existir en ningún caso la existencia de un síndrome nefrótico (hipoproteinemia, hipoalbuminemia e hiperlipidemia). En resumen, ninguno de los pacientes, de los que presentaban proteinuria en rango nefrótico, no presentaron edema al inicio del seguimiento o durante su evolución.

En la tabla 2.2, presentamos las características clínicas de los pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria y focal idiopática (GSF-I) en el momento del inicio del seguimiento. Todos eran de raza caucasiana. Las principales

diferencias entre el grupo GSF-O y el grupo de la GSF-I se describen en la tabla 2.3. Los pacientes del grupo de la GSF-I eran más jóvenes y la mayoría de ellos presentaban edema como síntoma inicial. Los valores de la proteinuria eran mayores en el grupo de la GSF-I. A diferencia del grupo de la GSF-O, todos los pacientes del grupo de la GSF-I con proteinuria nefrótica, presentaban edema, hipoalbuminemia e hiperlipidemia (Tabla 2.3).

En seis pacientes con GSF-O (40%), presentaban diagnóstico de síndrome de apnea del sueño antes de la realización de la biopsia renal. En el resto de pacientes no existía evidencia de este síndrome. Por definición, ningún paciente presentaba diabetes, hepatopatía o enfermedades sistémicas. La imagen ecográfica de los 11 pacientes presentaba riñones morfológicamente normales. En dos pacientes, presentaban unilateralmente riñones pequeños compatibles con el diagnóstico de hipoplasia. En otros dos pacientes, se evidenció la ausencia de riñón, compatible con agenesia renal ecográficamente. De este modo, cuatro pacientes del grupo de la GSF-O (26%) (Los pacientes 4, 10, 13 y 15, ver tabla 2.1) tenían una masa renal reducida de probable origen congénito.

### **Resultados de la biopsia renal y correlaciones clínico-patológicas.**

En la microscopía óptica, la muestra de tejido renal contenía entre 6 a 60 glomérulos en el grupo de la GSF-O (media  $18 \pm 19$ ). Como mostramos en la tabla 2.1, 6-100% de los glomérulos (media  $19 \pm 23\%$ ) presentaban lesiones de glomeruloesclerosis segmentaria y focal. El porcentaje de glomérulos esclerosados oscilaba entre 0-60% (media  $18 \pm 18\%$ ). Existía una correlación

significativa entre el porcentaje de glomérulos con lesión de GSF y la proteinuria de 24 horas ( $r=0.69$ ,  $p<0.05$ ). Asimismo, existe una correlación significativa entre la esclerosis glomerular y los valores séricos de creatinina ( $r=0.83$ ,  $p<0.05$ ) y el aclaramiento de creatinina ( $r=-0.83$ ,  $p<0.05$ ). El diámetro glomerular medio era de  $256\pm 24$   $\mu\text{m}$  ( $192-280$   $\mu\text{m}$ ), el cual era significativamente mayor en los pacientes con GSF-I. No existían diferencias en el porcentaje de glomérulos esclerosados entre ambos grupos (Tabla 2.4). En el grupo de la GSF-O, fue graduada la severidad de la fibrosis intersticial, la atrofia tubular y la arteriosclerosis, de 0 a 4. Los resultados fueron:  $2.2\pm 0.8$ ,  $2.2\pm 0.8$  y  $2.4\pm 0.8$  respectivamente, y no encontramos diferencias significativas con respecto al grupo de la GSF-I.

### **Evolución clínica y tratamientos utilizados.**

El seguimiento medio del grupo de pacientes con GSF-O hasta la última visita, la muerte del paciente o su inclusión en un programa de hemodiálisis por insuficiencia renal crónica avanzada fue de  $82\pm 57$  meses ( $36-204$  meses). La media de seguimiento del grupo de la GSF-I fue de  $64\pm 38$  meses ( $30-190$  meses).

A pesar de las recomendaciones de una dieta hipocalórica ninguno de los pacientes del grupo de la GSF-O redujo su peso, el IMC al final del seguimiento fue de  $34.6\pm 4.2$   $\text{kg}/\text{m}^2$  ( $27.5-45.2$ ) con respecto al IMC del inicio  $35\pm 5.2$   $\text{kg}/\text{m}^2$ . Existe una correlación positiva y significativa entre el IMC a través del seguimiento y los valores de la proteinuria ( $r=0.45$ ;  $p<0.05$ ). No se encontraron correlaciones entre el IMC y el número de glomérulos esclerosados, la fibrosis

intersticial, la atrofia tubular o la arteriosclerosis. La presión arterial era controlada a través del seguimiento, aunque la mayoría de los pacientes recibían fármacos hipotensores (12 pacientes eran tratados con IECA en un intento de frenar la proteinuria).

La proteinuria no varió en el grupo de la GSF-O durante el seguimiento. Al final del seguimiento fue de  $4.1 \pm 3.3$  g/24 horas, y no hubo casi cambios con respecto a la inicial ( $3.1 \pm 2$  g/24 horas), (Tabla 2.3). La introducción de los IECA en los 12 pacientes (en ocho casos en el momento del inicio del seguimiento y en otros cuatro casos más tarde, ver tabla 2.1) se asoció con un descenso de la proteinuria durante los primeros seis meses de tratamiento (Figura 2.1): descendió de  $4.6 \pm 3.3$  g/24 horas del inicio a  $2 \pm 1.8$  g/24 horas al tercer mes y a  $2.4 \pm 1.3$  g/24 horas a los seis meses. Sin embargo, la proteinuria progresivamente incrementó en la mayor parte de los pacientes, alcanzando valores similares a los del inicio después de 12 meses de tratamiento con IECA (Figura 2.2). En ocho de los doce pacientes, la pérdida de eficacia del IECA coincidió con la ganancia de peso. La excreción urinaria de sodio determinada en ocho pacientes de los doce que recibieron tratamiento con IECA, no varió con la introducción de dicho fármaco ( $140 \pm 55$  mEq/24 horas antes de los IECA y  $151 \pm 49$  mEq/24 horas después de doce meses de tratamiento).

La proteinuria alcanzó rango nefrótico ( $>3.5$  g/24 horas) en el inicio o durante el seguimiento en 12 pacientes (80%). En seis pacientes (40%) presentaron una proteinuria  $> 7.5$  g/24 horas durante su seguimiento y en tres pacientes presentaron proteinurias que alcanzaron valores persistentemente elevados de 10 g/24 horas; la proteinuria mayor fue de 20-25 g/24 horas

durante 18 meses) en un paciente varón con IMC de 46 kg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, a pesar de los valores de proteinuria antes mencionados, ninguno de los pacientes presentó edemas, hipoproteinemia o hipoalbuminemia durante el seguimiento.

La creatinina sérica se incrementó en el grupo de los pacientes con GSF-O de  $1.5 \pm 0.7$  mg/dl en el inicio a  $3.9 \pm 3.6$  mg/dl al final del seguimiento ( $p < 0.001$ ), y el aclaramiento de creatinina descendió de  $91 \pm 44$  a  $65 \pm 55$  ml/min ( $p < 0.01$ ). Ocho pacientes (casos 1-8, tabla 2.1) mantuvieron una función renal normal después de  $85 \pm 64$  meses de seguimiento sin ningún dato de deterioro de la función renal. Por el contrario, los otros siete pacientes presentaron una insuficiencia renal progresiva. Al final del seguimiento, 5 pacientes (33%) precisaron tratamiento sustitutivo con diálisis, 2 (13%) desarrollaron una insuficiencia renal crónica avanzada y ocho pacientes (53%) mantuvieron una función renal normal. Según el análisis del test de Kaplan Meier, la probabilidad estimada de supervivencia de la función renal sin necesidad de diálisis fue de 77 y 51% después de 5 y 10 años respectivamente (Tabla 7 y figura 2.3). Entre los pacientes con GSF-I, nueve (60%) recibieron tratamiento inmunosupresor (esteroides en cinco, esteroides y clorambucil en ocho y esteroides y ciclosporina en uno). Ninguno de los pacientes con GSF-O recibió tratamiento inmunosupresor.

Las características clínicas y anatomopatológicas del grupo de pacientes con GSF-O con función renal normal o insuficiencia renal se muestran en la tabla 2.5. La única diferencia encontrada en el inicio fue la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina. Todos los pacientes con función renal estable tenían

unos valores normales de creatinina sérica al inicio del seguimiento, mientras que cinco de los siete pacientes que progresaron hacia la insuficiencia renal presentaban ya insuficiencia renal al inicio de la presentación clínica. Los pacientes que presentaron un deterioro de la función renal tenían un mayor porcentaje de glomérulos esclerosados y mayor grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular en las biopsias renales. En el análisis univariable, el riesgo de progresión hacia la insuficiencia renal estaba correlacionado con los valores de creatinina sérica ( $p < 0.0001$ , odds ratio 1.34, con intervalo de confianza del 95% entre 0.91-2) y el aclaramiento de creatinina ( $p < 0.0001$ , odds ratio de 1.26, con un intervalo de confianza del 95% entre 0.89-1.78) al inicio del seguimiento, mientras otros datos clínicos o anatomopatológicos no alcanzaban una significación estadística (Tabla 2.6).

Tres de los cuatro pacientes con masa renal disminuida (pacientes 10, 13 y 15, tabla 2.1) presentaron un deterioro progresivo de la función renal. Dos de ellos (casos 13 y 15) ya presentaban insuficiencia renal en el inicio del seguimiento. No había diferencias en el rango de la progresión de la insuficiencia renal comparado con los pacientes con masa renal normal.

El tratamiento con IECA no conseguía un efecto renoprotector, sin embargo, debería destacarse que en 12 de los 15 pacientes (80%) recibían estos fármacos en diferentes períodos del seguimiento. Todos los casos en los que la función renal se mantuvo normal durante el seguimiento fueron tratados con IECA desde el inicio del seguimiento, con función renal todavía normal. Por el contrario, los siete pacientes con deterioro progresivo de la función renal empezaron con IECA cuando la función renal ya se encontraba deteriorada

(cuatro pacientes, 9, 12, 13 y 15, tabla 2.1) o no recibieron estos fármacos durante su evolución (pacientes 10, 11 y 14, tabla 2.1).

Seis pacientes (números 1, 4, 5, 7, 8 y 9, tabla 2.1) desarrollaron progresivamente una hiperglucemia entre los 24-120 meses de seguimiento (media  $53\pm 39$  meses) y más tarde requirieron antidiabéticos orales. La revisión de las biopsias renales realizadas en el momento del seguimiento no mostraban datos anatomopatológicos (tanto en la microscopía óptica como en la electrónica) sugerentes de nefropatía diabética. Uno de los pacientes (paciente 1, tabla 2.1) murió a consecuencia de una metástasis de un carcinoma renal a los 60 meses del seguimiento, pero mantenía función renal normal.

#### **4.3 ESTUDIO 3: INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LOS SUJETOS CON NEFRECTOMIA UNILATERAL.**

Las características clínicas de los 73 pacientes incluidos en este estudio están recogidas en la tabla 3.1. Las diferentes razones de las nefrectomías fueron: 29 pacientes por litiasis renal, 14 pacientes por masas renales, 14 pacientes por riñones atróficos postpielonefritis y en 5 pacientes por tuberculosis renal. El tiempo medio de seguimiento después de la nefrectomía fue de  $13.6 \pm 8.6$  años con un rango entre 18 meses y 35 años.

- **Grupo I (Pacientes nefrectomizados con función renal normal)**

Cincuenta y tres pacientes de los 73 incluidos en el estudio presentaron una función renal normal con sedimento normal y una proteinuria negativa en el momento de comenzar el estudio el tiempo medio postnefrectomía era de  $11.3 \pm 7.5$  (1.5-34.5) años, ver tabla 3.2. La albuminuria también se encontraba dentro de los límites normales (0-30 mg/dL). Las diferentes revisiones confirmaban la normalidad de la función renal y de la orina a lo largo del seguimiento. La hipertensión arterial había sido detectada en 14 (26%) de los pacientes 10 años después.

- **Grupo II (Pacientes nefrectomizados con proteinuria e insuficiencia renal)**

Los veinte pacientes restantes, por el contrario, presentaban claramente una función renal anormal, ver tabla 3.2. La proteinuria era positiva en todos los pacientes con un rango entre 0.5 a 13 g/día. Las diferentes revisiones clínicas a lo largo de su seguimiento mostraban que el tiempo

transcurrido entre la nefrectomía y la aparición de la proteinuria era de  $10.1 \pm 6.1$  años, con un rango entre 3 y 21 años. En la mayoría de los pacientes del grupo II la proteinuria aparecía dentro de los primeros quince años de seguimiento, pero en dos casos era detectada 20 años después de la nefrectomía, ver figura 3.1. La proteinuria se caracterizaba por un discreto aumento y progresivo en todos los pacientes, siendo en rango nefrótico ( $>3.5$  g/día) en 12 pacientes (60%). Sin embargo, ninguno de ellos desarrollo hipoalbuminemia, hipoproteinemia o edema aunque hubiera valores de proteinuria superiores a los 10 gramos/día.

Trece de los 20 pacientes también presentaron insuficiencia renal en el momento del seguimiento, ver tabla 3.2. La proteinuria siempre precede a la aparición de la insuficiencia renal. Ningún paciente presentó insuficiencia renal en los primeros cinco años postnefrectomía. El tiempo transcurrido entre la aparición de la proteinuria y el establecimiento de la insuficiencia renal (Creatinina sérica  $>1.4$  mg/dL o un aclaramiento de creatinina  $<70$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) fue de  $4.1 \pm 4.3$  años, con un rango entre 1 y 12 años. El valor medio de la creatinina del grupo II en el momento del seguimiento fue de  $3.9 \pm 3.2$  mg/dL (1.1 a 10.6) y el aclaramiento de creatinina de  $46.2 \pm 33.8$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (6-103). El curso de la insuficiencia renal era lento y progresivo en la mayoría de los pacientes del grupo II, ver figura 3.2. Quince pacientes (75%) presentaron hipertensión arterial durante su seguimiento. En estos pacientes se iniciaron las medidas terapéuticas necesarias como la restricción de sal y los fármacos hipotensores (diuréticos, betabloqueantes y calcioantagonistas), en 11 pacientes fueron

administrados los IECA en un intento de enlentecer la progresión de la insuficiencia renal. El valor medio de la creatinina en el momento de iniciar tratamiento con IECA fue de  $1.9 \pm 0.9$  mg/dL (1-4.1 mg/dL), sin embargo, no se encontró el efecto esperado de enlentecimiento de la función renal como podemos observarlo por la inversa de la creatinina:  $-0.0363 \pm 0.0459$  dL/mg/mes pretratamiento versus  $-0.0331 \pm 0.0330$  dL/mg/mes postratamiento (P=NS).

Se realizó una biopsia renal en dos pacientes del grupo II, ambos presentaban proteinuria nefrótica (3.9 y 3.7 g/día) y función renal normal nueve y 14 años después de la nefrectomía. Las biopsias renales mostraron lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal en 15 y 20% de los glomérulos y una esclerosis global en 18 y 27% respectivamente, una fibrosis intersticial severa y atrofia tubular. El diámetro glomerular estaba incrementado ( $272 \pm 35$  y  $265 \pm 24$  mm, respectivamente).

- **Comparación entre los pacientes con función renal normal (Grupo I) y los pacientes con proteinuria e insuficiencia renal (Grupo II)**

No había diferencias con respecto a la edad o el sexo en el momento de la nefrectomía, tabla 3.1. Las razones para la nefrectomía del grupo II eran litiasis renal en 7 pacientes, atrofia renal postpielonefrítica en 4 pacientes, 4 pacientes con masas renales, 3 pacientes con hidronefrosis unilateral y dos con tuberculosis, sin encontrar diferencias significativas con respecto al grupo I.

En el momento de inicio del estudio la presión arterial media era mayor en el grupo II, tabla 3.2, sin embargo, en el momento de la nefrectomía no existían diferencias significativas entre ambos grupos, tabla 3.1. El análisis de multivariable de la presión arterial media a lo largo del seguimiento mostró que la PAM del grupo II era significativamente mayor que el grupo I ( $101 \pm 10$  vs.  $94 \pm 11$  mmHg en el grupo I,  $p < 0.001$ ). Sin embargo, comparando los valores de PAM de cada intervalo de seguimiento pudimos encontrar que eran significativos a partir de los quince años de seguimiento cuando la mayoría de los pacientes del grupo II presentaban insuficiencia renal (grupo I,  $93 \pm 6$  mm Hg vs. Grupo II,  $102 \pm 10$  mm Hg,  $p < 0.001$ ). La comparación de los valores de PAM en un período de seguimiento inferior no se encontraron diferencias significativas (entre 0 y 5 años, grupo I,  $97 \pm 11$  mm Hg vs. Grupo II,  $102 \pm 10$  mm Hg, de 6 a 10 años de seguimiento  $95 \pm 13$  mm Hg vs  $102 \pm 10$  mm Hg y entre 11 y 15 años de seguimiento,  $97 \pm 10$  vs  $101 \pm 9$  mm Hg). No se encontraron diferencias significativas entre los fármacos hipotensores administrados a ambos grupos. Durante los primeros quince años de seguimiento el porcentaje de pacientes que tomaban IECA era similar en ambos grupos, 7% en el grupo I y 10% en el grupo II. Después de este período el porcentaje era mayor en el grupo II, en un intento de enlentecer la progresión de la insuficiencia renal (75 vs 9% en el grupo I). La creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina estaban dentro de los límites normales en ambos grupos en el momento de la nefrectomía.

El dato más significativo fue la diferencia encontrada en el peso y el IMC entre ambos grupos. Los pacientes del grupo II que presentaban proteinuria e insuficiencia renal presentaban un peso y un IMC significativamente superior al grupo I pacientes que mantuvieron función renal normal y proteinuria negativa a lo largo del seguimiento. Estas diferencias eran evidentes en el momento de la nefrectomía (Peso  $80.1 \pm 12.1$  (53-99) versus  $63.5 \pm 8.9$  (40-85) kilogramos,  $p < 0.001$  y un IMC  $31.6 \pm 5.6$  (22-41.4) vs.  $24.3 \pm 3.7$  (18-34)  $\text{kg/m}^2$ ,  $p < 0.001$ ) y en el momento del seguimiento (Peso  $84.4 \pm 14.2$  (50-106) vs.  $66 \pm 9.1$  (46-89) kilogramos,  $p < 0.001$  y un IMC  $33.3 \pm 6.6$  (22.2-44.1) vs  $25.1 \pm 3.5$  (19-32.3)  $\text{kg/m}^2$ ,  $p < 0.001$ ) y durante el tiempo de seguimiento (Peso  $85.5 \pm 13.6$  (50-112) vs  $65.1 \pm 8.5$  (46-89) kilogramos,  $p < 0.001$  y un IMC  $33.7 \pm 6$  (22-44.2) vs.  $24.9 \pm 3.1$  (19-32.5)  $\text{kg/m}^2$ ,  $p < 0.001$ ). En el momento de la nefrectomía, 14 pacientes (19%) eran obesos. Quince pacientes (20%) tenían sobrepeso y 44 pacientes (60%) presentaban un IMC normal. Entre los 14 pacientes obesos en el momento de la nefrectomía, 13 (92%) desarrollaron insuficiencia renal o proteinuria. Por el contrario, entre los 59 pacientes no obesos sólo 7 (11%) desarrollaron insuficiencia renal,  $p < 0.001$ . Además de los 7 pacientes, tres tenían un IMC entre 27 y 30 en el momento de la nefrectomía, durante el seguimiento sus pesos se incrementaron por encima de 30  $\text{kg/m}^2$ . Por lo tanto, en el momento del seguimiento del grupo II, 16 (80%) de los pacientes eran obesos, otros dos tenían sobrepeso (IMC 27.2 y 27.9  $\text{kg/m}^2$  respectivamente) y sólo dos pacientes (10%) tenían un IMC  $< 27$  (22.2 y 22.9  $\text{kg/m}^2$ ).

Como mostramos en las figuras 3.3 y 3.4, la probabilidad de mantener proteinuria negativa y una función renal normal a través del tiempo de seguimiento era significativamente menor en el grupo de los obesos, 10 años después de la nefrectomía presentaban un 40 y un 70% respectivamente en el grupo de los obesos y un 93 y un 98% en el grupo de pacientes no obesos,  $p < 0.001$ . Veinte años después estas posibilidades eran de un 8 y un 35 % en el grupo de los obesos y de un 77 y un 91% en el grupo de los no obesos,  $p < 0.001$ .

El tiempo medio de seguimiento era significativamente mayor en el grupo II:  $19.6 \pm 8.6$  (7-35) años versus  $11.3 \pm 7.5$  (1.5-34.5) años en el grupo I,  $p < 0.001$ . Sin embargo, no había diferencias significativas entre ambos grupos desde el momento del seguimiento hasta la aparición de la proteinuria:  $11.3 \pm 7.5$  (1.5-34.5) versus  $10.1 \pm 6.1$  (3-21) años. Es importante señalar, que 17 casos de los pacientes del grupo I, presentan un período de seguimiento superior a los 15 años, sin desarrollar proteinuria o deterioro de la función renal, así como la microalbuminuria era negativa o dentro de los límites normales. Las características clínicas de estos 17 pacientes del grupo I, en relación a la edad, sexo, presión arterial y valor de creatinina sérica eran similares a los del grupo II en el momento de la nefrectomía. De nuevo, la única diferencia encontrada entre ambos grupos fue el peso y el IMC, los cuales eran significativamente mayores en el grupo II (Peso  $80.1 \pm 12.1$  (53-99) kilogramos versus  $60.3 \pm 4$  (44-78) kilogramos,  $p < 0.001$  y un IMC  $31.6 \pm 5.6$  (22-41.4) vs  $23.6 \pm 3.1$  (18-31)  $\text{kg}/\text{m}^2$ ,  $p < 0.001$ ).

Finalmente, encontramos una correlación significativa entre el IMC en el momento del seguimiento y la proteinuria ( $r=0.40$ ,  $p<0.001$ ), creatinina sérica ( $r=0.35$ ,  $p<0.001$ ) y aclaramiento de creatinina ( $r=-0.35$ ,  $p<0.001$ ). También existía una correlación significativa entre el IMC en el momento de la nefrectomía y el tiempo en el que desarrollaba la insuficiencia renal, realizado por la inversa de la creatinina ( $r=-0.43$ ,  $p<0.01$ ). En el análisis de regresión logística mostraba que el riesgo de desarrollar proteinuria o insuficiencia renal después de la nefrectomía estaba relacionado estadísticamente significativo con el IMC en el momento de la nefrectomía, ver tabla III. Otras variables que mostraban una correlación significativa en el análisis univariable como el peso y el tiempo de seguimiento no lo fueron en el análisis multivariable (Tabla 3.3).

#### **4.4 ESTUDIO 4: EFECTO ANTIPROTEINURICO DE LA PÉRDIDA DE PESO.**

- ***Pacientes***

Treinta pacientes fueron incluidos en el presente estudio; 20 pacientes del grupo estudio (9 mujeres, 11 varones) y 10 pacientes del grupo control (3 mujeres y 7 varones). No existían diferencias significativas entre ambos grupos entre las distintas características clínicas basales (Tabla 4.1). La etiología de la insuficiencia renal en el grupo de estudio eran: nefropatía diabética, 10/20 (50%); glomerulonefritis mesangial, 3/20 (15%); nefroangioesclerosis, 3/20 (15%); nefropatía del reflujo 2/20 (10%), glomeruloesclerosis segmentaria y focal 1/20 (5%) y glomerulonefritis necrotizante 1/20 (5%). En el grupo control, las causas de su insuficiencia renal eran: nefropatía diabética, 4/10 (40%); nefroangioesclerosis 2/10 (20%); nefropatía del reflujo 2/10 (20%), nefropatía mesangial 1/20 (10%) y glomeruloesclerosis segmentaria y focal 1/10 (10%) (Figura 4.1). El periodo de seguimiento en estos pacientes fue de 5 meses desde su inclusión en el estudio.

Según el diseño del estudio, los siguientes fármacos fueron retirados del grupo de estudio entre 6 y 12 semanas previas al estudio ( $10 \pm 2.2$  semanas) antes de la randomización: enalapril en 4 pacientes (5-20 mg/día, dosis media  $12.5 \pm 8.6$  mg/día), losartán en 3 pacientes (50 mg/día), captopril en 2 pacientes (50 mg/día) y verapamil en un paciente (80 mg/día). En el grupo control también fueron retirados los siguientes fármacos entre 6 y 11 semanas previas al estudio ( $9.6 \pm 2.3$  semanas): enalapril en 3 pacientes (5-20 mg/día,

dosis media de  $15 \pm 8.6$  mg/día), captopril en 2 pacientes (50 y 75 mg/día) y losartán en 2 pacientes (50 mg/día).

Durante el seguimiento del estudio, el peso corporal descendió desde  $87.5 \pm 11.1$  a  $83.9 \pm 10.9$  kg ( $p < 0.01$ ) en el grupo de estudio, mientras en el grupo control se observó un ligero incremento a la ganancia de peso  $96.1 \pm 16.6$  a  $98 \pm 16.4$  kg ( $p < 0.05$ ), (comparación intergrupos,  $p < 0.05$ ). El IMC también experimentó un descenso de  $33 \pm 3.5$  a  $31.6 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ) en el grupo de estudio y un ligero incremento en el grupo control de  $34.3 \pm 5.7$  a  $35 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ) (comparación intergrupos  $p < 0.05$ , ver Tabla 4.4).

Los pacientes del grupo de estudio presentaron un descenso de su peso basal en un  $4.1 \pm 3\%$  (Tabla 4.2). La pérdida de peso osciló entre 0.3 y 11.4 kg en 18 de 20 pacientes (equivalente a 0.3 y 11%), y en 2 pacientes hubo una ganancia de peso entre 0.5 y 1.1 kg. En 14 pacientes del grupo de la dieta (70%) encontramos una pérdida de peso  $> 3\%$  ( $86.5 \pm 11.8$  vs  $81.6 \pm 11$ ,  $p < 0.05$ ) (Tabla 4.6). La pérdida de peso ya era significativa en el primer mes de estudio ( $2.8 \pm 2.1\%$  con respecto al valor basal, (Tabla 4.4).

La proteinuria presentó un descenso significativo en el grupo de estudio durante los 5 meses de seguimiento de  $2.8 \pm 1.4$  a  $1.9 \pm 1.4$ , ( $p < 0.005$ ) (Figura 4.2), mientras en el grupo control se observó un leve aumento de la proteinuria  $3 \pm 2.2$  a  $3.5 \pm 2.1$  g/24 h ( $p$  NS) (Tabla 4.3, 4.4, figura 4.3). Las diferencias intergrupos fueron significativas ( $p < 0.05$ ). La reducción de la proteinuria en el grupo de estudio fue de  $31.2 \pm 37\%$  de los valores basales. El grado de descenso de la proteinuria ya era significativa en el primer mes de estudio ( $26.4 \pm 30\%$ ). En el grupo estudio existe una correlación entre la

pérdida de peso (pérdida de peso relativa:  $\text{Peso final-Peso inicial/Peso inicial} \times 100$ ) y la pérdida de proteinuria relativa:  $\text{Proteinuria final-proteinuria inicial/Proteinuria inicial} \times 100$ )  $r=0.62$ ,  $p<0.01$ ; figura 4.5. Entre los 14 pacientes del grupo de estudio que consiguieron una pérdida de peso superior al 3% de los valores basales, la proteinuria descendió de  $2.7 \pm 1.3$  a  $1.3 \pm 0.8$  g/24h al finalizar el estudio, era el equivalente a un  $50.4\% \pm 20.9\%$  de reducción de la proteinuria de los valores basales (Tabla 4.6). Trece de 20 pacientes (65%) en el grupo de estudio y 3 de 10 (30%) del grupo control presentaron un descenso de la proteinuria superior a un 30% de los valores basales durante el estudio, al realizar un análisis de regresión logística efectuado entre las diversas variables, encontramos que la pérdida de peso era la única variable con significación estadística con respecto al descenso de la proteinuria  $>30\%$  (Odds ratio 1.725, con intervalo de confianza del 95% entre 1.16-2.55,  $p$  0.0062).

Otras variables analizadas en este análisis como el aclaramiento de creatinina (OR 1.03; IC 95% 1.08 a 2.29,  $p$  NS) y la presión arterial (OR 0.92, IC 95% 0.84 a 1.02,  $p$  NS), no mostraron una significación estadística.

La función renal estimada por los niveles séricos de creatinina y el aclaramiento de creatinina de Cockcroft-Gault, permanecieron estables en el grupo de estudio. Sin embargo, en el grupo control en el análisis intragrupo realizado con respecto a la función renal pudimos encontrar que estos pacientes presentaban un leve deterioro de la función renal Crs  $1.6 \pm 0.5$  a  $1.8 \pm 0.6$  mg/dL, ( $p<0.01$ ) y del aclaramiento de creatinina  $61.8 \pm 22.1$  a  $56 \pm 19.9$

mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ , (Tabla 4.4). Estos datos no pudieron ser corroborados en el análisis intergrupos.

Un incremento en los niveles de HDL-colesterol sin cambios en los niveles de colesterol total, junto a una tendencia al descenso de los niveles de LDL-colesterol, fueron observados en el grupo de estudio. Mientras en el grupo control observamos un incremento significativo de los niveles de colesterol (Tablas 4.3, 4.4). Los cambios en los niveles de HDL-colesterol no mostraron una significación estadística intergrupos. Los niveles de triglicéridos fueron estables en el grupo de estudio, mientras en el grupo control se observó una tendencia al incremento sin significación estadística. (Tablas 4.3, 4.4). Sin embargo, la diferencia entre grupos sí fue significativa ( $p < 0.05$ ). En el análisis de otras lipoproteínas (apoproteína A, apoproteína B y Lipoproteína (a) así como de IGF1 no se encontraron diferencias significativas en los pacientes del grupo de estudio (Tabla 4.2).

No hubo diferencias en los cambios de la presión arterial (sistólica y diastólica) durante el estudio en ambos grupos. El número, tipo y dosis de fármacos hipotensores fue similar en ambos grupos.

En ocho de 20 pacientes en el grupo de estudio (40%) y 5 de 10 pacientes (50%) del grupo control fueron administradas estatinas antes del estudio. Este tratamiento se mantuvo durante el estudio sin modificarse la dosis o el principio activo. No hubo diferencias en los niveles séricos de proteínas, albúmina, sodio urinario o ingesta proteica (calculada por la excreción urinaria de urea) durante el estudio (Tabla 4.4).

No hubo diferencias en el grado de reducción de la proteinuria en el grupo de estudio con respecto al grado de descenso de la excreción urinaria de urea durante el estudio ( $n=10$ ; la proteinuria descendió de  $3.1 \pm 1.8$  a  $1.9 \pm 1.8$  g/24h,  $p<0.05$ ) y en estos pacientes el grado de excreción urinaria de urea permaneció estable o incrementó ( $n=10$ , proteinuria descendió de  $2.5 \pm 0.8$  a  $1.9 \pm 1$  g/24 h,  $p>0.05$ ). La proteinuria y los cambios del peso corporal de los 30 pacientes presentaban una correlación significativa ( $r=0.5$ ,  $p<0.01$ ) durante el estudio (Figura 4.6).

Dentro del grupo de estudio, cabe destacar que el 50% ( $n=10$ ) de los pacientes eran diabéticos tipo II con nefropatía diabética como causa de su insuficiencia renal (tres en tratamiento con insulina, 5 con antidiabéticos orales y 2 con dieta). En estos pacientes encontramos una reducción de su peso significativa (pérdida media de peso  $3.6 \pm 3\%$ ) y del IMC acompañado de un descenso de la proteinuria ( $2.9 \pm 1.4$  a  $1.9 \pm 1$ ,  $p<0.05$ ; un  $28.8\% \pm 40.4\%$  de reducción con respecto a los valores basales (Tabla 4.5). Los niveles de HDL-colesterol presentaron un incremento significativo, sin observarse diferencias con respecto a los niveles de colesterol total, LDL-colesterol, apo o lipoproteínas (Tabla 4.5). No hubo diferencias significativas o cambios en los niveles de hemoglobina glicosilada entre ambos grupos. Los 10 pacientes no diabéticos del grupo de estudio también presentaron una reducción del peso de  $91.3 \pm 8.9$  a  $87.1 \pm 1.7$  kg,  $p<0.05$  y del IMC de  $33.7 \pm 4.1$  a  $32.1 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup>,  $p<0.05$  con un descenso significativo de la proteinuria de  $2.8 \pm 1.5$  a  $1.9 \pm 1.7$  g/24 h,  $p<0.05$ .

## **5. DISCUSION.**

## **5.1 ESTUDIO 1: INFLUENCIA DE LAS VARIACIONES AMPLIAS DE PESO SOBRE LA CUANTIA DE LA PROTEINURIA.**

En el primer estudio, los pacientes descritos ilustran la importancia clínica de este dato, las oscilaciones de peso, a la hora de valorar clínicamente un paciente con proteinuria. Tanto la pérdida como la ganancia de peso importante (>10% del peso basal) se acompañaron de drásticas reducciones o aumentos, respectivamente, en la cuantía de la proteinuria. Estos cambios fueron independientes de la toma de IECA o ARA e indican que el registro del peso debería ser un dato necesario en cualquier estudio realizado en nefropatías proteinúricas. De no ser tenido en cuenta este dato, se pueden establecer diagnósticos erróneos (por ejemplo recidiva de la nefropatía lúpica en la paciente con lupus del primer estudio). Los pacientes del primer estudio recibían de forma crónica tratamiento con IECA/ARA, pero sólo después de una drástica pérdida de peso se observó un efecto antiproteinúrico notable. Estos datos sugieren que la obesidad puede constituir un factor de resistencia al efecto antiproteinúrico de los IECA/ARA, dato de gran trascendencia teniendo en cuenta que el efecto antiproteinúrico precede siempre a la renoprotección a largo plazo que estos fármacos inducen <sup>93-95</sup>.

## **5.2 ESTUDIO 2: EVOLUCION A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES OBESOS CON LESIONES DE GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL.**

La proteinuria es una complicación reconocida de la obesidad, y la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSF) es el hallazgo anatomopatológico más frecuentemente detectado en estos pacientes <sup>70</sup>. Los datos clínicos y clínico-patológicos acerca de la proteinuria asociada a la obesidad y de la GSF han sido descritos en casos clínicos y hallazgos de autopsias, pero el número de casos publicados con descripciones clínicas exactas y hallazgos anatomopatológicos de biopsias son relativamente escasos <sup>23-31,87,96</sup>. En especial, es extremadamente escasa la información de la evolución de esta entidad clínica. La descripción del seguimiento de estos pacientes es olvidada y el desarrollo de insuficiencia renal es relativamente infrecuente.

El presente estudio demuestra una de las series más largas publicadas con pacientes con biopsia de GSF-asociada a la obesidad. Basándonos en un largo seguimiento, nosotros podemos revelar las repercusiones clínicas en estos pacientes lejos de considerar que tienen un pronóstico meramente benigno. De esta manera, un porcentaje considerable de nuestros pacientes (33%) presenta insuficiencia renal como forma inicial de presentación. Al final del seguimiento, 5 de 15 pacientes (33%) precisan tratamiento sustitutivo con diálisis y otros 2 (13%) desarrollaron una insuficiencia renal crónica avanzada. Por medio del análisis de Kaplan-Meier de nuestras series, estimábamos la probabilidad de supervivencia renal era de 77% después de 5 años de seguimiento y 51% después de 10 años. Aunque la supervivencia renal era significativamente peor

en los pacientes con GSF-I (Figura 2.3), nuestros datos demuestran que la GSF-O es una entidad clínica seria y con relativo mal pronóstico. La progresión de la insuficiencia renal estaba correlacionada significativamente con la función renal inicial (creatinina sérica y aclaramiento de creatinina). Sin embargo, no encontramos una correlación significativa en otros datos clínicos y parámetros bioquímicos. Todos los pacientes con función renal estable durante su seguimiento presentaron función renal normal al inicio, asimismo el tratamiento con IECA era utilizado al inicio del seguimiento en estos pacientes. Por el contrario, los pacientes con una evolución desfavorable tenían al inicio datos de insuficiencia renal y la prescripción del tratamiento con IECA se producía con una función renal ya deteriorada (Tabla 2.1). Estos datos sugieren que los IECA pueden endentecer la progresión de la insuficiencia renal en pacientes con GSF-O, pero sólo cuando la función renal es todavía normal. En un estudio previo, nosotros presentamos el drástico efecto antiproteinúrico del captopril en ocho pacientes con proteinuria relacionada con la obesidad (GSF demostrada por biopsia renal en uno de ellos) <sup>87</sup>. En el presente estudio, nosotros demostramos el efecto antiproteinúrico de los IECA a corto plazo, con un descenso significativo después de 3 o 6 meses de tratamiento. Sin embargo, la proteinuria final volvía a ser elevada, siendo similar a los valores basales después de 12 meses de tratamiento (Figura 2.2). Esta fuga del efecto antiproteinúrico de los IECA coincide con el incremento del peso en muchos pacientes. La mayoría de los estudios han demostrado el efecto renoprotector de los IECA junto al efecto antiproteinúrico <sup>61,93,94,97-100</sup>, estudios prospectivos

son necesarios para demostrar la eficacia del bloqueo del sistema renina angiotensina en los pacientes con GSF-O.

Aunque la pérdida de peso puede representar otro efecto beneficioso en esta entidad, lo cierto es que la información clínica encontrada con este respecto es escasa. No existen estudios clínicos que demuestren el efecto de la pérdida de peso sobre la proteinuria en estos pacientes. En el presente estudio, ninguno de los pacientes con GSF-O presentaron una pérdida de peso sustancial a pesar de las recomendaciones dietéticas durante el seguimiento. Este hecho ilustra la dificultad para obtener una significativa y mantenida pérdida de peso en estos pacientes.

Nuestro estudio demuestra que los pacientes con GSF-O presentan un perfil clínico distinto y de gran utilidad para establecer un diagnóstico diferencial con respecto a otras entidades glomerulares. El primero, es la aparición y progresión lenta de los marcadores de daño renal (proteinuria y el incremento de los valores de creatinina sérica) en todos los pacientes. El segundo, es la proteinuria en rango nefrótico (presente en el 80% de los pacientes en algún momento de la evolución) nunca se acompañaba del típico síndrome nefrótico (edema, hipoalbuminemia e hiperlipidemia) incluso en casos de proteinurias masivas (>20 g/24horas). Por el contrario, la mayoría de los pacientes con GSF-I presentaban proteinuria nefrótica acompañada de hipoalbuminemia y edema. La peculiar discrepancia entre proteinuria nefrótica y la ausencia de edema en nuestros pacientes con GSF-O ilustra el hecho de que la enfermedad renal es frecuentemente detectada sólo con insuficiencia renal crónica ya establecida.

Este hecho, queda demostrado porque tanto la proteinuria como la insuficiencia renal eran detectados en nuestros pacientes en análisis rutinarios.

La razón por la que los pacientes obesos con proteinuria nefrótica no desarrollan edema es desconocida. En un estudio previo, pudimos comprobar que esta característica clínica es común en otras entidades renales secundarias a hiperfiltración como la nefropatía por reflujo o la GSF secundaria a la reducción de masa renal <sup>69</sup>. Nosotros hemos podido previamente demostrar como los pacientes con proteinurias masivas secundarias a nefropatías por hiperfiltración, tienen una excreción significativamente menor de N-acetil-B-glucosaminidasa y de  $\beta 2$  microglobulina que los pacientes con hipoalbuminemia <sup>68</sup>. Estos hallazgos pueden sugerir una alteración del manejo tubular de las proteínas filtradas en las nefropatías por hiperfiltración. En resumen, el lento incremento en la proteinuria, característico de la GSF-O, puede jugar un papel importante en la ausencia de hipoalbuminemia y edema, como consecuencia de mecanismos compensadores de la pérdida proteica.

Los mecanismos patogénicos por los cuales la obesidad induce la proteinuria y la glomeruloesclerosis son todavía desconocidos. Sin embargo, muchos estudios han demostrado como los pacientes obesos presentan cambios hemodinámicas del filtrado glomerular, que incluyen vasodilatación de la arteriola aferente con incremento del rango del filtrado glomerular e incremento de la fracción de filtración <sup>71-73</sup>. La característica insulina-resistencia y la hiperinsulinemia de estos pacientes obesos pueden jugar un papel fundamental en la patogenia de estos cambios hemodinámicas <sup>71-73,75</sup>. En resumen, la insulina puede incrementar la síntesis de ciertos factores de

crecimiento que inducen a la esclerosis e hipertrofia glomerular <sup>76</sup>. Aunque nosotros no hemos observado datos clínicos o anatomopatológicos de diabetes en nuestros pacientes al inicio de la presentación, seis (40%) desarrollaron diabetes tipo II durante su seguimiento, este dato enfatizaría la relación existente entre obesidad, insulino-resistencia y diabetes tipo II. Las semejanzas clínicas observadas entre nuestros pacientes con GSF-O y otras entidades renales secundarias a nefropatías por hiperfiltración como la nefropatía del reflujo o la GSF asociada a la reducción de masa renal (lento desarrollo de la proteinuria y la insuficiencia renal así como la ausencia de hipoalbuminemia a pesar de proteinurias masivas) <sup>69,70,101,102</sup>; presupone el papel de la hiperfiltración glomerular en la patogenia de la GSF-O. Por otro lado, los hallazgos anatomopatológicos encontrados en nuestros pacientes son similares a los hallados en otros pacientes con nefropatías hiperfiltrantes; por ejemplo la diámetro medio glomerular ( $256 \pm 24$  mm, con un rango entre 192 a 280 mm) de nuestros pacientes con GSF-O era significativamente mayor a los de los pacientes con GSF-I. La hipertrofia glomerular es un hallazgo común encontrado en las patologías renales por hiperfiltración <sup>69</sup>.

Cuatro (26%) de nuestros pacientes con GSF-O tenían una masa renal reducida, la cual era debido a agenesia renal unilateral en dos casos y a una hipoplasia renal unilateral en otros dos casos. Aunque la GSF es una entidad reconocida dentro de los pacientes con reducción de masa renal <sup>101</sup> nosotros especulamos que la obesidad tiene una influencia determinante en estos pacientes con reducción del número de nefronas funcionantes. En este sentido, hemos descrito recientemente como la obesidad es un factor de riesgo para el

desarrollo de la proteinuria e insuficiencia renal en pacientes con uninefrectomía <sup>103</sup>. En este estudio, tres de los cuatro pacientes con reducción de masa renal y GSF-O desarrollaron una progresiva insuficiencia renal, aunque dos de ellos (pacientes 13 y 15, tabla 2.1) tenían ya insuficiencia renal en el momento del inicio del seguimiento. El rango de progresión de deterioro de la función renal en los pacientes con reducción de masa renal fue similar al resto de los pacientes obesos con masa renal normal.

La hiperlipidemia es frecuentemente observada en los pacientes obesos y existe una gran variedad de estudios experimentales que demuestran como la hiperlipidemia puede jugar un papel en la patogenia del desarrollo de la insuficiencia renal. La importancia de este hallazgo, como la hiperlipidemia juega un papel en el desarrollo de la glomeruloesclerosis, ha quedado manifiesto en las ratas obesas tipo Zucker, un modelo experimental de obesidad, la hiperinsulinemia y la hiperlipidemia son factores claves en el desarrollo de la glomeruloesclerosis e insuficiencia renal <sup>78,104</sup>. El tratamiento de esta hiperlipidemia reduce el daño glomerular en estas ratas Zucker y otros animales de experimentación con insuficiencia renal crónica <sup>79,80,105,106</sup>. Nosotros no hemos encontrado una correlación entre los niveles de los lípidos y la evolución de la función renal, sin embargo, es necesario valorar exactamente el papel de los lípidos en los pacientes con GSF-O.

Hemos encontrado una alta prevalencia del síndrome de la apnea del sueño entre nuestros pacientes con GSF-O. Este diagnóstico fue establecido en seis pacientes (40%) antes de la biopsia renal y es posible que la prevalencia pueda ser mayor porque no se realizaron más estudios en el resto de los

pacientes. El síndrome de la apnea del sueño puede inducir un aumento de la actividad simpática y del sistema renina angiotensina e hipertensión glomerular así como lesiones de GSF con glomerulomegalia<sup>28,30</sup>. Es interesante como estos pacientes tratados con oxigenoterapia disminuyen la proteinuria en los pacientes con síndrome de apnea del sueño<sup>81,107</sup>.

En conclusión, nosotros podemos decir que los pacientes con GSF-O presentan unos datos clínicos y anatomopatológicos distintos de los hallados en otros pacientes con GSF de otras etiologías. El pronóstico de nuestros pacientes, el cual incluye una progresión hacia la insuficiencia renal crónica, enfatiza la importancia del diagnóstico precoz de esta entidad. Son necesarios estudios prospectivos para determinar la influencia de las distintas opciones terapéuticas en estos pacientes (perdida de peso y el bloqueo del sistema renina-angiotensina).

### **5.3 ESTUDIO 3: INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LOS SUJETOS CON NEFRECTOMIA UNILATERAL.**

En este estudio, nosotros hemos encontrado que la obesidad es un factor de riesgo para los pacientes que desarrollan insuficiencia renal crónica después de la realización de una nefrectomía. Veinte pacientes (grupo II) con función renal normal y sin evidencias de anomalías anatómicas ecográficas en el riñón restante desarrollaron una lenta insuficiencia renal crónica progresiva y proteinuria en ausencia de otra causa renal identificable. Sus IMC tanto al inicio como en su seguimiento eran significativamente mayores que el resto de los 53 pacientes que mantenían función renal normal y proteinuria negativa (grupo I). Casi todos (90%) de los pacientes del grupo II eran obesos o tenían sobrepeso en el momento de la nefrectomía o durante su seguimiento clínico. El análisis de la multivarianza confirmaba que el IMC en el momento de la nefrectomía era el único factor de riesgo para el desarrollo de patología renal (Tabla 3.3 y figuras 3.3, 3.4).

El modelo de ablación renal (5/6) en ratas ha sido el modelo más estudiado de progresión de la insuficiencia renal durante los últimos 20 años<sup>108-111</sup>. Los mecanismos de adaptación hemodinámica, la hipertrofia glomerular en las nefronas restantes y el incremento de sustancias vasoactivas o fibrogénicas (angiotensina II, endotelina y el factor transformante del crecimiento  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1), que favorecen la progresiva glomeruloesclerosis, la fibrosis intersticial y la insuficiencia renal crónica<sup>43,48,112,113</sup>. Dentro de los numerosos estudios experimentales en este campo, la cuestión siempre a plantear es si estos

hallazgos son extrapolables al ser humano. En los estudios de los sujetos donantes vivos de un riñón con un gran tiempo de seguimiento han mostrado el mantenimiento de una función renal normal <sup>114-117</sup>, sin embargo una proporción variable desarrolla proteinuria e hipertensión <sup>118-120</sup>. Por otro lado, los hallazgos clínicos consecuencia de la nefropatía por hiperfiltración en los estudios experimentales (proteinuria, hipertensión, insuficiencia renal progresiva con esclerosis glomerular y fibrosis intersticial) han sido descritos en pocos pacientes con parcial nefrectomía de un riñón único <sup>121-123</sup>. La información clínica de los pacientes con nefrectomía unilateral es contradictoria; algunos estudios han presentado que un número considerable de pacientes desarrollaba proteinuria e insuficiencia renal crónica progresiva <sup>124-126</sup>. Sorprendentemente, el peso o el IMC no eran mencionados en los diversos estudios acerca de la evolución de estos pacientes con masa renal disminuida.

Existen diversas líneas de conexión entre la obesidad y condiciones clínicas relacionadas con la hiperfiltración glomerular: Los sujetos obesos presentan un incremento del diámetro glomerular <sup>71,75,127</sup> y el volumen del glomérulo es significativamente mayor en los pacientes obesos que en los sujetos con IMC normal <sup>25,28,31,128</sup>. La proteinuria es una complicación reconocida de la obesidad extrema, y en algunos casos puede llegar a desarrollar insuficiencia renal progresiva <sup>28,31</sup>; los hallazgos anatomopatológicos encontrados en estos pacientes (glomerulosclerosis segmentaria y focal, hipertrofia glomerular, fibrosis tubulointersticial) han sido reconocidos como nefropatía por hiperfiltración.

Los mecanismos a través de los cuales la obesidad puede inducir proteinuria son desconocidos. La presencia común en estos pacientes de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia puede jugar un papel patogénico en la vasodilatación inducida por la insulina <sup>71,75,127</sup>. La hipertensión y las alteraciones lipídicas son factores que también pueden jugar un papel en el progresivo daño renal <sup>129</sup>. Los pacientes obesos presentan niveles de leptina elevados y estos valores se correlacionan con el IMC (130). Resultan interesantes, los estudios recientes que relacionan el papel de la leptina en la estimulación de la proliferación del endotelio en la proliferación glomerular, el incremento de la expresión del TGF- $\beta$  y el depósito del colágeno tipo IV <sup>77</sup>; en estos estudios experimentales, la administración de leptina intraperitoneal induce proteinuria y glomeruloesclerosis. Estos estudios sugieren que la leptina puede jugar un papel crucial en la patogénesis de la glomeruloesclerosis asociada a la obesidad. Si consideramos que la secuencia patogénica (incremento de la expresión de TGF- $\beta$ , incremento de la síntesis de las proteínas de la matriz extracelular, proteinuria y la glomeruloesclerosis) es observada en animales de experimentación tras someterle a una reducción de la masa renal, nosotros sugerimos que la coexistencia de la obesidad y el reducido número de nefronas funcionantes debería ser considerado como un gran factor de riesgo para el desarrollo de proteinuria e insuficiencia renal.

Deberíamos señalar, que a diferencia de los modelos experimentales, la aparición de las consecuencias clínicas después de la reducción de la masa renal en humanos es un proceso muy lento. Nuestro grupo II es un claro ejemplo de este hallazgo, la aparición de proteinuria e insuficiencia renal

apareció años después de la nefrectomía. Otra de las características clínicas de estos pacientes del grupo II es la ausencia de edema o hipoalbuminemia a pesar de la masiva proteinuria observada en la mayoría de los casos. En estudios previos, hemos demostrado que esta peculiaridad es característica de los pacientes con nefropatías por hiperfiltración; es posible que la lenta aparición de esta proteinuria permita mecanismos compensatorios de esta pérdida<sup>69</sup>. En resumen, las biopsias renales realizadas en el grupo II mostraban los hallazgos comunes de la nefropatía por hiperfiltración: glomeruloesclerosis focal, hipertrofia glomerular y fibrosis tubulointersticial<sup>70,71,75,84,123,131</sup>.

La evolución de la función renal en los pacientes con patología renal fue desfavorable, la mayoría de ellos presentaron un descenso del filtrado glomerular (Figura 3.2). Nosotros hemos descrito previamente en una serie pequeña de pacientes con obesidad, la pérdida de peso inducía un descenso de la proteinuria en los pacientes obesos con proteinuria. Sin embargo, ninguno de los pacientes del grupo II presentó una pérdida sostenida del IMC a lo largo del seguimiento. Considerando la fuerte asociación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar complicaciones renales después de la nefrectomía demostrada en nuestro estudio, resaltaría que la ganancia o pérdida de peso debería ser repetidamente recomendada a pacientes con masa renal disminuida antes de la aparición de la proteinuria. De forma similar, el uso de IECA o ARA II han demostrado un efecto beneficioso en la reducción de la proteinuria en nefropatías crónicas<sup>61,94,98,99</sup> podría enlentecer la progresión de la insuficiencia renal cuando son utilizados en fases precoces del daño renal.

Nuestro estudio demuestra que 20 de los 73 pacientes (27%) desarrollaron proteinuria e insuficiencia renal después de la nefrectomía. Estos datos sugieren que el desarrollo de la nefropatía por hiperfiltración y sus consecuencias clínicas no son tan infrecuentes después de una nefrectomía. Sin embargo, dado el carácter retrospectivo de nuestro estudio no nos permite una verdadera estimación de esta complicación, como ocurre con pacientes que después de una nefrectomía no son evaluados y seguidos desde el punto de vista renal. Por otro lado, existen otra serie de mecanismos patogénicos no conocidos, junto a la obesidad, que pueden jugar un papel en el desarrollo de las complicaciones renales después de la nefrectomía. Así, algunos de nuestros pacientes obesos no desarrollaron proteinuria o insuficiencia renal durante su seguimiento después de la nefrectomía mientras otros no obesos desarrollaron alguna de estas complicaciones. Hemos podido conocer como el número de nefronas en un sujeto sano oscila entre 300.000 y más de 1.200.000 por riñón<sup>84,131</sup>; podemos pensar como pacientes con un menor número de nefronas por riñón pueden ser más susceptibles al desarrollo de una nefropatía por hiperfiltración después de una nefrectomía. Nuestros hallazgos pueden aplicarse al campo del trasplante renal, una condición clínica caracterizada por disminución de masa renal asociada a la obesidad<sup>83</sup>. En conclusión, nuestro estudio muestra que los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de desarrollo de proteinuria e insuficiencia renal crónica después de la nefrectomía unilateral. Por esta razón, sería recomendable en el seguimiento de estos pacientes, determinaciones periódicas de proteinuria, función renal y presión arterial.

#### **5.4 ESTUDIO 4: EFECTO ANTIPROTEINURICO DE LA PÉRDIDA DE PESO.**

Por otro lado, en este estudio prospectivo y controlado, hemos encontrado que pacientes con nefropatías crónicas proteinúricas de diferentes etiologías (nefropatía diabética, glomerulopatías crónicas, nefropatía por hiperfiltración o nefroangioesclerosis) sometidos a una dieta hipocalórica, una reducción moderada de peso induce una reducción rápida y significativa de la proteinuria. El porcentaje medio de pérdida de peso con respecto a los valores basales era de  $4.1\% \pm 3\%$  en el grupo de estudio y 18 de 20 pacientes incluidos en este grupo presentaban una pérdida de peso entre 0.3 y 11.4 kg durante el estudio. Esta moderada pérdida de peso iba acompañado de una reducción significativa de la proteinuria de  $31.2\% \pm 37\%$  al finalizar el estudio, pudiendo encontrar que los efectos beneficiosos de la pérdida de peso ya se reflejaban en el primer mes de estudio ( $26.4\% \pm 30\%$  de descenso de la proteinuria). Existía una correlación significativa entre la pérdida de peso y el descenso de la proteinuria. Así, cuando nosotros analizábamos sólo los pacientes que tenían una pérdida de peso superior al 3% de sus valores basales (14 pacientes), encontramos un significativo descenso de la proteinuria de  $2.7 \pm 1.3$  a  $1.3 \pm 0.8$  g/24 h, lo que equivalía a un  $50.4\% \pm 20.9\%$  de los valores iniciales (Tabla 4.6).

Cada vez, existen más estudios experimentales que evidencian que las proteínas anormalmente filtradas por el glomérulo pueden jugar un papel fundamental en la progresión de la insuficiencia renal a través de un

mecanismo de toxicidad sobre el mesangio y las células del epitelio tubular<sup>132,133</sup>. En los últimos años, estudios clínicos prospectivos han mostrado que la proteinuria es un factor independiente determinante de la progresión de la insuficiencia renal crónica, demostrando una fuerte asociación entre el grado de proteinuria y el declinar de la función renal<sup>58,93,94,134-138</sup>. Consecuentemente, las medidas terapéuticas que conllevan un descenso de la proteinuria van acompañadas de una más lenta progresión de la insuficiencia renal. La experiencia clínica desarrollada en diferentes estudios prospectivos con los inhibidores de la ECA (IECA) en nefropatías crónicas proteinúricas diabéticas y no diabéticas han tenido un efecto beneficioso en su evolución<sup>61,93,94,99,134,135,138</sup>. El efecto renoprotector de los IECA esta íntimamente relacionado con el efecto antiproteinúrico de estos fármacos, ya evidenciado desde las primeras semanas.<sup>61,89,94,99,135,140</sup>

El efecto antiproteinúrico observado con la pérdida de peso en nuestro estudio se asemeja mucho al observado con los IECA, en cuanto a la rapidez (la proteinuria se reduce significativamente desde el primer mes) y al porcentaje que se consigue reducir de la proteinuria. A pesar de la escasa duración de nuestro estudio (sólo cinco meses), ya pudimos encontrar diferencias entre ambos grupos con respecto a la evolución de la función renal. Podemos señalar como la función renal (estimada por los niveles séricos de creatinina y el aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft-Gault) permaneció estable en el grupo de estudio y fue desfavorable en el grupo control. Sin embargo, debemos considerar que la fórmula de Cockcroft-Gault es menos precisa en pacientes obesos que en no obesos<sup>141</sup>. En este sentido, son

necesarios otros estudios con un mayor seguimiento y un mayor número de determinaciones de la función renal en poder confirmar el efecto beneficioso de la pérdida de peso en la evolución de la función renal de los pacientes con nefropatías crónicas proteinúricas y sobrepeso.

La mitad de los pacientes en el grupo de estudio (n=10) eran diabéticos tipo 2. Cuando analizamos por separado los resultados de este grupo de pacientes podemos encontrar: una moderada pérdida de peso ( $3.6 \pm 3\%$  de los valores basales) lleva consigo un descenso significativo de la proteinuria de  $2.9 \pm 1.4$  a  $1.9 \pm 1$  g/24 h. Este dato, es de especial interés considerando que la nefropatía diabética tipo 2 en los países desarrollados es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica <sup>142</sup>. Recientes estudios han demostrado como los inhibidores de receptores de angiotensina II (ARA) son capaces de reducir los niveles de proteinuria e influenciar de forma positiva en la evolución de la insuficiencia renal de los pacientes con nefropatía diabética tipo 2, respecto a otros fármacos antihipertensivos <sup>143,144</sup>. Sin embargo, tanto los IECA como los ARA son fármacos que tienen un efecto limitado contra la progresión de la nefropatía diabética <sup>145</sup>. En este sentido, nuestros hallazgos sugieren que una pérdida de peso puede ser un importante efecto adicional dentro de las perspectivas terapéuticas de los pacientes con sobrepeso y nefropatía diabética.

Numerosos estudios sugieren que la hiperlipidemia puede contribuir en la progresión de la nefropatía crónica <sup>53,146</sup>. Los pacientes del grupo de estudio presentaron un cambio favorable en el perfil lipídico, con un significativo incremento de las HDL-colesterol y un significativo descenso de las LDL-colesterol sin encontrar cambios en los niveles séricos de colesterol. Los efectos

beneficiosos de la dieta hipocalórica y de la pérdida de peso en la hiperlipidemia en pacientes con sobrepeso es sobradamente conocido, pero el hecho de encontrar un descenso de la proteinuria en este estudio corroborado con la mejoría del perfil lipídico podría situarnos en la sospecha de la estrecha relación que podrían jugar la proteinuria y la hiperlipidemia.

El adecuado control de la presión arterial y una reducción de la ingesta proteica son dos factores bien conocidos en el efecto beneficioso de la progresión de las nefropatías crónicas<sup>95</sup>. La presión arterial tendió a descender en el grupo de la dieta y ha incrementarse ligeramente en el grupo control. Podríamos argüir que los cambios de la presión arterial entre ambos grupos aunque no fueran significativos, fueran suficientes para explicar el descenso de la proteinuria. Sin embargo, es difícil de creer que una reducción del 30% de la proteinuria en el grupo de la dieta fuera sólo debido a los cambios de la presión arterial. Y por otro lado, la proteinuria presentó un descenso ya significativo en el primer mes de estudio, cuando la presión arterial sistólica y diastólica eran ligeramente superiores a los valores iniciales (Tabla 4.4). En ambos grupos, intentamos conseguir un buen control de la presión arterial evitando fármacos del grupo de los IECA, ARA, calcioantagonistas u otros que pudieran modificar la proteinuria. Durante el estudio se evitó una restricción proteica en ambos grupos y en este sentido no se observaron cambios en la excreción urinaria de urea (como reflejo de la ingesta proteica).

Los mecanismos por los que la obesidad puede inducir proteinuria y lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal son desconocidos, aunque existen evidencias que apuntan hacia la participación de los fenómenos de

hiperfiltración glomerular. En este sentido, recientes estudios demuestran que los pacientes obesos tienen un flujo plasmático renal y un filtrado glomerular superior a los no obesos <sup>72,73,147</sup>. Sin embargo, además de los mecanismos hemodinámicos, se ha ido concediendo cada vez mayor importancia a otros mecanismos adaptativos no hemodinámicos que también influyen en la progresión del daño renal en las nefronas remanentes. Los obesos presentan característicamente una resistencia a la insulina, con niveles circulantes de insulina elevados; esta hiperinsulinemia puede colaborar en los cambios hemodinámicos referidos <sup>71,75,148</sup>. Además, la insulina estimula la síntesis de diversos factores de crecimiento (IGF-1, IGF-2) favoreciendo la hipertrofia glomerular y finalmente conducen a la formación de esclerosis en modelos experimentales de nefropatía <sup>76,149</sup>. Los sujetos obesos muestran niveles elevados de leptina, hormona producida por los adipocitos y que influye decisivamente en la regulación de la alimentación. Estudios recientes han mostrado que la administración de leptina a animales de experimentación induce la aparición de proteinuria y lesiones de glomeruloesclerosis, en paralelo con un incremento de la síntesis de TGF- $\beta$ , factor de crecimiento con una marcada capacidad para la formación de esclerosis-fibrosis <sup>77</sup>. Nuestro estudio, demuestra como el efecto beneficioso de la pérdida de peso sobre el descenso de la proteinuria es independiente de la etiología de la insuficiencia renal. En este sentido, podíamos observar como en el grupo control a pesar de un control de su dieta durante el estudio, presentaban un incremento de su peso y de su IMC. Como reflejo de este hecho, encontramos un ligero aumento de los niveles de proteinuria en este grupo de  $3 \pm 2.2$  a  $3.5 \pm 2.1$  g/24 h. Aunque este

incremento de la proteinuria no fuera significativo, de manera hipotética podríamos decir que el incremento de la proteinuria en pacientes con ganancia de peso en sujetos con nefropatías crónicas proteinúricas podría incrementar la proteinuria y exacerbar los fenómenos de hiperfiltración glomerular y otros efectos de la obesidad sobre la fisiología renal.

En conclusión, nuestros datos demuestran que las variaciones de peso deben de ser siempre registradas y valoradas en los pacientes con nefropatías proteinúricas crónicas de cualquier origen, porque pueden inducen cambios muy importantes en la cuantía de la proteinuria. Por otra parte, una pérdida de peso moderada mediante una dieta hipocalórica y normoproteica en pacientes obesos con nefropatías crónicas proteinúricas induce un descenso de la proteinuria y una estabilización de la función renal con una mejoría del perfil lipídico. Estos efectos beneficiosos fueron también observados en los pacientes con nefropatía diabética tipo 2 incluidos en nuestro estudio.

## **6 CONCLUSIONES**

✓ **Estudio 1: Influencia de las variaciones amplias de peso sobre la cuantía de la proteinuria. Estudio retrospectivo.**

Las variaciones amplias del peso corporal (superiores al 10%) inducen cambios drásticos en la cuantía de la proteinuria, con un descenso notable en los casos de pérdida de peso, e incremento asimismo importante en los pacientes con ganancias de peso.

✓ **Estudio 2: Evolución a largo plazo de los pacientes obesos con lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal.**

La glomerulosclerosis segmentaria y focal asociada a obesidad presenta unas características clínico-analíticas (proteinuria de menor cuantía que la glomerulosclerosis idiopática, ausencia de edema y de síndrome nefrótico bioquímico incluso en presencia de proteinuria masiva) e histológicas (glomerulomegalia) que permiten su diferenciación con las formas idiopáticas. Aunque la supervivencia renal es menor en las formas idiopáticas, el pronóstico de la glomerulosclerosis asociada a obesidad dista de ser benigno, pues casi la mitad de los pacientes evolucionaron hacia la insuficiencia renal avanzada. La presencia de insuficiencia renal al inicio del seguimiento fue el único parámetro que predijo la progresión del fallo renal, lo que refuerza la necesidad de un diagnóstico precoz.

✓ **Estudio 3: Influencia de la obesidad en los sujetos con nefrectomía unilateral**

Aunque la mayoría de los pacientes sometidos a nefrectomía unilateral mantienen función renal normal con proteinuria negativa, una minoría desarrolla proteinuria e incluso insuficiencia renal de manera muy lentamente progresiva, requiriéndose seguimientos muy prolongados para observar estas complicaciones. La obesidad juega un papel determinante en la aparición de proteinuria e insuficiencia renal tras la uninefrectomía, siendo el único parámetro clínico o analítico que se asoció estadísticamente con el riesgo de desarrollar estas complicaciones. Por tanto, los sujetos obesos sometidos a nefrectomía unilateral deberían de ser periódicamente revisados y la obesidad, prevenida o tratada en lo posible.

✓ **Estudio 4: Efecto antiproteinúrico de la pérdida de peso. Estudio prospectivo.**

En aquellos pacientes con sobrepeso que padecen una nefropatía proteinúrica crónica de cualquier etiología (diabética y no diabética), una pérdida de peso moderada conseguida mediante dieta hipocalórica normoproteica induce un descenso significativo de la proteinuria. Se observó una correlación significativa entre pérdida de peso y descenso de proteinuria, siendo más notable el efecto antiproteinúrico cuanto mayor era la pérdida de peso. El descenso de proteinuria se observó a las pocas semanas de iniciada la

disminución de peso y no guardó relación con modificaciones de la tensión arterial. La reducción de la proteinuria inducida por la pérdida de peso se acompañó de una estabilización de la función renal y de una mejoría del perfil lipídico.

### ✓ **CONCLUSIÓN GENERAL.**

La obesidad, además de inducir por sí misma lesiones renales con un perfil clínico e histológico característico, como la glomeruloesclerosis segmentaria y focal, juega un papel fundamental en la aparición de proteinuria e insuficiencia renal en sujetos con disminución de masa renal por nefrectomía unilateral. Por otra parte, las variaciones de peso influyen drásticamente en la cuantía de proteinuria y la reducción de peso induce un descenso significativo de la proteinuria. Al ser la cuantía de la proteinuria un marcador clave en la progresión del daño renal, una adecuada valoración, prevención y tratamiento de la obesidad es de fundamental importancia pronóstica y terapéutica en las nefropatías proteinúricas crónicas de cualquier etiología.

## **7. BIBLIOGRAFIA**

1. American Diabetes Association: Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24:S69-72.
2. Taal MW, Brenner BM. Evolving strategies for renoprotection: non-diabetic chronic renal disease. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10:523-531.
3. Parmar MS. Chronic renal disease. *Br Med J* 2002; 325:85-90.
4. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practise guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139:137-147.
5. 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; 351:1269-1305.
6. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Cullenton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291:844-850.
7. U. S. Renal Data System. *USRDS 2003 15<sup>th</sup> Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.
8. Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, Keane WF, Collins A, Chen S-C, King K, Klag MJ, Molony DA, Flack JM. Early detection of kidney disease in community settings: the kidney early evaluation program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2003; 42:22-35.

9. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, Sowers JR. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2816-2827.
10. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J, da Silva AA, Kuo JJ, Tallman L. Is obesity a major cause of chronic kidney disease?. *Adv Ren Replace Ther* 2004; 11:41-54.
11. Praga M. Obesity- a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1157-1159.
12. Kambham N, Markowitz G, Valeri AM, Lin J, D'Agati V. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59:1498-1509.
13. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65:1870-1876.
14. Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic renal disease?. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2775-2791.
15. US Renal Data System: *USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*. Bethesda MD, National Institutes of Health, NIDDK 2001.
16. Xue JL, Ma JZ, Louis TA y cols. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2753-2758.
17. Jones C GM, Kusek JW y cols. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:992-999.

18. Coresh J, Wei G, McQuillan G y cols. Prevalence of high blood pressure and elevation serum creatinine level in the United States. *Arch Intern Med* 2001; 161:1207-1216.
19. Coresh J, Astor BC, Greene T y cols. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population : Third Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1-12.
20. Flegal KM, Carrol MD, Kuczmarski RJ, Johnson CI: Overweight and obesity in the United States; prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 39-47.
21. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J: Obesity. *N Eng J Med* 1997; 337: 396-407.
22. Hall JE. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994; 23: 381-394.
23. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: A complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81: 440-447.
24. Warnke RA, Kempson RL. The nephrotic syndrome in massive obesity. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 431-438.
25. Kasiske BL, Napier J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol* 1985; 5: 45-50.
26. Wesson DE, Kurtzman NA, Frommer JP. Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. *Nephron* 1985; 40: 235-237.
27. Kasiske BL, Crosson JT. Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1107-1109.

28. Jennette JC, Charles L, Grubb W. Glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis associated with obesity and sleep-apnea syndrome. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 470-472.
29. Bailey RR, Lynn KL, Burry AF, Drennan C. Proteinuria, glomerulomegaly and focal glomerulosclerosis in a grossly obese man with obstructive sleep apnea syndrome. *Aust N Z J Med* 1989; 19: 473-474.
30. Lamas S, Sanz A, Ruiz A, Alvarez J, Mejía F, Rodríguez-Puyol D. Weight reduction in massive obesity associated with focal segmental glomerulosclerosis: another evidence for hyperfiltration?. *Nephron* 1990; 56: 225-226.
31. Verani RR. Obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis: pathological features of the lesions and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 629-634.
32. Preble WE. Obesity: Observation on one thousand cases. *Boston Med Surg J* 1923; 188: 617-621.
33. Hernández E, Praga M, Montoyo C, León M, Moreno F, Rodicio JL: Proteinuria asociada a obesidad. *Nefrología* 1990; 10:378-385.
34. Basdevant A, Cassuto D, Gibault T, Altman JJ, Guy-Grand B. Microalbuminuria and body fat distribution in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 806-811.
35. Valensi P, Assayag M, Busby M, Paries J, Lormeau B, Attali JR: Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 574-579.

36. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *New Engl J Med* 1998; 339:1448-1456.
37. Praga M. Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int* 2002:S18-22.
38. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *N Engl J Med* 1982; 307:652-659.
39. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77:1925-1930.
40. M. Praga, P. Aljama. Progresión de la insuficiencia renal crónica. *Insuficiencia renal progresiva*. Ed Grupo E. Entheos 2000, p 29-52.
41. Border WA, Noble NA, Yamamoto T y cols. Natural inhibitor of transforming growth factor b protects against scarring in experimental kidney disease. *Nature* 1992; 360:361-364.
42. Floege J, Alpers CE, Burns MW y cols. Glomerular cells, extracellular matrix accumulation and the development of glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Lab Invest* 1992; 66:485-497.
43. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49:578-597.
44. Burton CJ, Combe C, Walls J y cols. Secretion of chemokines and cytokines by human tubular epithelial cells in response to proteins. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2628-2633.
45. Wang SN, Hirschberg R. Tubular epithelial cell activation and interstitial fibrosis. The role of glomerular ultrafiltration of growth factors in the

- nephritic syndrome and diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2072-2074.
46. Remuzzi G, Ruggenent P, Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of rennin-angiotensin system inhibition. *Ann Int Med* 2002; 136:604-615.
47. Eddy AA, Giachelli GM. Renal expression of genes that promotes interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int* 1995; 47:1546-1557.
48. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51:2-15.
49. Jacobson HR, Klahr S. Chronic renal failure: Pathophysiology: Management. *Lancet* 1991; 338:419-423.
50. Locatelli F, Marcelli O, Comelli M y cols. Proteinuria and blood pressure as casual components of progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:461-467.
51. Praga M, Morales E. Renal damage associated with proteinuria. *Kidney Int* 2002; 82:S42-46.
52. Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP. Lipids and progressive glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 1988; 8:261-271.
53. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL for the lipids and Renal Disease Progression Meta-analysis Study Group: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59:290-269.

54. Roth D, Smith RD, Schulman G y cols. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:777-784.
55. Jungers P, Choukroun G, Oulaim Z et al. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:307-312.
56. Fine L, Orphanides C, Norman J. Progressive renal disease: The chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int* 1998; 53:S74-78.
57. Nath K. The tubulointerstitium in progressive renal disease. *Kidney Int* 1998; 54:992-994.
58. Klahr S, Levey AS, Beck GJ y cols. Modification of Diet in Renal Disease study Group. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330:884-887.
59. Peterson JC, Adler S, Burkatt JM y cols. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995; 123:754-762.
60. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003; 41:1341-1345.
61. Praga M, Hernandez E, Montoyo C y cols. Long-term beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:240-248.

62. Krop J, Coresh J, Chambless L y colaboradores. A community-based study of explanatory factors for the excess risk for early renal function decline in blacks vs. whites with diabetes. *Arch Intern Med* 1999; 159:1777-1783.
63. Young RJ, Hoy WE, Kincaid-Smith P, Seymour AE, Bertram JF. Glomerular size and glomerulosclerosis in Australian Aborigines. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:481-489.
64. Brenner BM, Chestow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adults hypertension and progressive injury. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:171-175.
65. Luft FC. Food intake and the kidney: The right amounts at the right times. *Am J Kidney Dis* 2000; 37:629-631.
66. Schena FP, D'Altri C, Cerullo G y colaboradores. ACE gene polymorphism and IgA nephropathy: an ethnically homogeneous study and a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 60:732-740.
67. Praga M, Morales E, Herrero JC, Revilla Y, Bello I, Díaz-González R: Disminución de masa renal funcionante y proteinuria. *Nefrología* 1998; 18: 17-22.
68. Praga M, Bornstein B, Andrés A, Arenas J, Oliet A, Montoyo C, Ruilope LM, Rodicio JL: Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 330-338.
69. Praga M, Morales E, Herrero JC, Pérez Campos A, Domínguez-Gil B, Alegre R, Vara J, Martínez MA: Absence of hypoalbuminemia despite

- massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 52-58.
70. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46: 1223-1241.
71. Dengel DR, Glodberg AP, Mayuga RS, Kairis GM, Weir MR. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction and renal injury. *Hypertension* 1996; 28: 127-132.
72. Hall JE, Brandy MW, Henegar JR, Shek EW. Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 58-64.
73. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol* 2000; 278: F817-F822.
74. Praga M. Nefropatía por hiperfiltración. Foro de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 2000; 20: 311-335.
75. Tucker BJ, Anderson CM, Thies RC, Collins RC, Blantz RC. Glomerular hemodynamic alterations during acute hyperinsulinemia in normal and diabetic rats. *Kidney Int* 1992; 42: 1160-1168.
76. Frystyk J, Skjaerbaek C, Vesto E, Fisker S, Orskov H. Circulating levels of free insulin-like growth factors in obese subjects: the impact of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 314-322.
77. Wolf G, Hamman A, Han DC, Helmchen U, Thaïss F, Zyyadeh FN, Stahl RA: leptin stimulates proliferation and TGF- $\beta$  expression in renal

- glomerular endothelial cells. Potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 860-872.
78. Lavaud S, Michel O, Sassy-Prigent C, Heudes D, Bazin R, Bariety J, Chevalier J. Early influx of glomerular macrophages precedes glomerulosclerosis in the obese Zucker rat model. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2604-2615.
79. Guijarro C, Keane WF. Effects of lipids on the pathogenesis of progressive renal failure: Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in the prevention of glomerulosclerosis. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 147-152.
80. Park YS, Guijarro C, Kim Y, Massy ZA, Kasiske BL, Keane WF, O'Donnell MP. Lovastatin reduces glomerular macrophage influx and expression of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA in nephrotic rats. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 190-194.
81. Sklar AH, Chaudhary BA. Reversible proteinuria in obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1988; 148: 87-89.
82. Casserly LF, Chow N, Ali S, Gottlieb d, Epstein L, Kaufman J. Proteinuria in sleep disordered breathing. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 141A.
83. Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW: The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 1450-1454.
84. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992; 232: 194-201.

85. Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadworth MEJ: Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 564-567.
86. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ: Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus and obesity in US men. *Circulation* 1996; 94: 3246-3250.
87. Praga M, Hernández E, Andres A, León M, Ruilope LM, Rodicio JL: Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 1995; 70: 35-41.
88. Jafar TH, Schmid CH, Landa M y cols. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73-87.
89. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE: Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963-1974.
90. Harris JA, Benedict FG: Biometric studies of basal metabolism in man. Washington, D.C.: Carnegie Institution of Washington, 1919. (Publication no. 279).
91. Tighe AP, Allison DB, Kral JG, Heymsfiel SB: Nutrition support of obese patients. In: *Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition*, 2<sup>nd</sup> ed. Rombeau JL, Caldwell MD. Philadelphia: WB Saunders, 1993; pp 649-666.
92. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.

93. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J y cols. The effect of irbersartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J med* 2001; 345:870-878.
94. Laverman G, Henning RH, De Jong PE y cols. Optimal antiproteinúrico dose of losartan in nondiabetic patients with nephritic range proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1381-1384.
95. Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, et al: Renoprotection: One or many therapies?. *Kidney Int* 2001; 59: 1211-1226.
96. Faustinella F, Uzoh C, Sheikh-Hamad D, Truong LD, Olivero JJ. Glomerulomegaly and proteinuria in a patient with idiopathic pulmonary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1966-1970.
97. Maschio G, Alberti D, Janin G y cols. Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency *N Engl J Med* 1996; 334: 939-945.
98. Grupo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
99. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL y cols. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: A systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:695-707.
100. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE: Long-term benefits of the antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-diabetic renal diseases. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 202-206.

101. Kiproff DD, Colvin RB, McCluskey AB. Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest* 1982; 46: 275-281.
102. El-Khatib MT, Becker GJ, Kincaid-Smith PS. Reflux nephropathy and primary vesicoureteral reflux in adults. *Q J Med* 1990; 77: 1241-1253.
103. Praga M, Hernández E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Díaz-González R, Rodicio JL. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111-2118.
104. Samuelsson O, Mulec H, Knigh-Gibson C y cols. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1908-1915.
105. O' Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, Schmitz PG, Keane WF. Lovastatin retards the progression of established glomerular disease in obese Zucker rats. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:83-89.
106. Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45(1):2-14.
107. Catalan JS, Diaz-Atauri MJ, Bernis C, Rodicio JL. Proteinuria in obstructive sleep apnea. *Kidney Int*. 2002 ;61(4):1551.
108. Shimamura T, Morrison AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol* 1975; 79: 95-106.

109. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 245: F85-F93.
110. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 249: F324-F337.
111. Fogo A, Yohida Y, Glick AD, Homma T, Ichikawa I. Serial micropuncture analysis of glomerular function in two rat models of glomerular sclerosis. *J Clin Invest* 1988; 82:322-330.
112. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of thermodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307:652-659.
113. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 1657-1666.
114. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LG, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992; 340: 807-810.
115. Riehl J, Schmitt H, Bongartz D, Bergmann D, Sieberth HG. Long-term follow-up of kidney donors: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1615-1621.
116. Talseth T, Fauchald P, Skrede S, Djose land O, Berg KJ, Stenstrom J, Heilo A, Brodwall EK, Flatmark A. Long-term blood pressure and renal function in kidney donors. *Kidney Int* 1986; 29: 1072-1076.

117. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 1995; 48: 814-819.
118. Hakim RM, Goldszer RC, Brenner BM. Hypertension and proteinuria: long-term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 1984; 25: 930-936.
119. Williams SL, Oler J, Jorkasky DK. Long-term renal function in kidney donors: a comparison of donors and their siblings. *Ann Intern Med* 1986; 105: 1-8.
120. Watnick TJ, Jenkins RR, Rackoff P, Baumgarten A, Bia MJ. Microalbuminuria and hypertension in long-term renal donors. *Transplantation* 1988; 45: 59-65.
121. Novick AC, Gephardt G, Guz B, Steinmuller D, Tubbs RR. Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. *N Engl J Med* 1991; 325:1058-1062.
122. Foster MH, Sant GR, Donohoe JF, Harrington JT. Prolonged survival with a remnant kidney. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:261-265.
123. Remuzzi A, Mazerska M, Gephardt GN, Novick AC, Brenner BM, Remuzzi G. Three-dimensional analysis of glomerular morphology in patients with subtotal nephrectomy. *Kidney Int* 1995; 48: 155-162.
124. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA. Prognosis of children with solitary kidney after unilateral nephrectomy. *J Urol* 1992; 148: 747-751.
125. Lent V, Harth J. Nephropathy in remnant kidneys: pathological proteinuria after unilateral nephrectomy. *J Urol* 1994; 152: 312-316.

126. Higashihara E, Horie S, Takeuchi T, Nutahara K, Aso Y. Long-term consequences of nephrectomy. *J Urol* 1990; 143:239-243.
127. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Hirakata H, Fujishima M: Effect of hyperinsulinemia on renal function in a general Japanese population: The Hisayama study. *Kidney Int* 1999; 55:2450-2456.
128. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2003 ;14(6):1480-6.
129. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994; 46: 910-920.
130. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
131. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2001 ;12(6):1211-1217.
132. Hales CN. Suicide of the nephron. *Lancet* 2001; 357:136-137.
133. Hebert L, Agarwal G, Sedmak DD, Mahan JD, Becker W, Nagaraja HN. Proximal tubular epithelial hyperplasia in patients with chronic glomerular proteinuria. *Kidney Int* 2000; 57: 1962-1967.
134. Ruggenenti P, Perna A, Berini R y cols. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: Dynamics of time-dependent changes in GFR. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:997-1006.

135. Tarnow L, Rosing P, Jensen C y cols. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000; 23:1725-1730.
136. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packman D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensina converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:597-601.
137. Hunsicker L, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusuk JW, Rogers NL, Teschan PE: Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-1919.
138. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G et al. Renoprotective properties of ACE inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-364.
139. Lewis EJ, Hunsicker L, Bain RP, Rhode RP, for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
140. Ferrari P, Martin H, Pfister M y cols. Additive antiproteinuric effect of combined ace inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002; 20:125-130.
141. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Guideline 4: Estimation of GFR. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 1): S76-S92.

142. Ritz E, Orth SR: Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1127-1133.
143. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al for the Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
144. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al for the RENAAL Study Investigators: Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
145. Hostetter TH: Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:910-912.
146. Oda H, Keane W. Recent advances in statins and the kidney. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl 71): S2-S5.
147. Adelman RD. Obesity and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:331-335.
148. Kincaid-Smith P. Hypothesis: obesity and the insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure attributed to hypertension and labelled "hypertensive nephrosclerosis". *Journal of Hypertension* 2004; 22:1051-1055.
149. Juncos LA, Ito S. Disparate effects of insulin on isolated rabbit afferent and efferent arterials. *J Clin Invest* 1993; 92:1981-1985.

## **8. TABLAS**

**Tabla 1.1 Evolución de los pacientes con variación de peso (pérdida de peso >10%) (N=5)**

	<b>Basal</b>	<b>Final</b>	<b>P</b>
<b>Peso (Kg)</b>	94.1 ± 11.3 (81.4-106)	79.8 ± 8.6 (66-86)	<0.01
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32 ± 3.6 (25.5-34.3)	27.1 ± 2.9 (23.2-31.2)	<0.01
<b>PAS (mmHg)</b>	139.4 ± 8.4 (130-150)	127 ± 12 (110-140)	NS
<b>PAD (mmHg)</b>	82.2 ± 5.5 (75-90)	78 ± 2.7 (75-80)	NS
<b>Crs (mg/dL)</b>	1.2 ± 0.4 (0.7-1.9)	1 ± 0.4 (0.6-1.8)	NS
<b>ClCr (ml/min)</b>	101 ± 37.4 (62-148)	107.8 ± 32.1 (69-157)	NS
<b>Proteinuria (g/24h)</b>	4.5 ± 2.3 (1-7.2)	0.5 ± 0.5 (0.1-1.5)	<0.05
<b>Proteinuria R.%</b>		-88.9 ± 7.03	
<b>Peso R%</b>		-14.9 ± 5.8	

IMC: índice de masa corporal, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, Crs: creatinina sérica, ClCr: Aclaramiento de creatinina, Proteinuria R: pérdida de proteinuria relativa, Peso R: pérdida de peso relativo.

**Tabla 1.2 Evolución de los pacientes con variación de peso (ganancia de peso >10%) (N=2)**

	<b>Basal</b>	<b>Final</b>	<b>P</b>
<b>Peso (Kg)</b>	70.5 ± 6.3 (66-75)	83.5 ± 4.9 (80-87)	<0.05
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.5 ± 1.5 (23.4-25.6)	29 ± 0.9 (28.3-29.7)	0.056
<b>PAS (mmHg)</b>	140 ± 7 (135-145)	119.5 ± 6.3 (115-124)	NS
<b>PAD (mmHg)</b>	93 ± 4.2 (90-96)	75.5 ± 3.5 (73-78)	<0.05
<b>Crs (mg/dL)</b>	1.9 ± 0.7 (1.4-2.4)	2 ± 0.7 (1.5-2.6)	NS
<b>CICr (ml/min)</b>	46 ± 1.4 (45-47)	42.5 ± 3.5 (40-45)	NS
<b>Proteinuria (g/24h)</b>	0.85 ± 0.5 (0.5-1.2)	5.9 ± 0.1 (5.8-6)	0.057
<b>Proteinuria R.%</b>		741.6 ± 506.7	
<b>Peso R.%</b>		18.6 ± 3.7	

IMC: índice de masa corporal, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, Crs: creatinina sérica, CICr: Aclaramiento de creatinina, Proteinuria R: pérdida de proteinuria relativa, Peso R: pérdida de peso relativo.

**Tabla 2.1. Características clínicas y anatomopatológicas de los pacientes con GSF asociada a la obesidad al inicio del estudio.**

Paciente	Edad (años)/ Sexo	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso (Kg) /Talla (m)	PA (mmHg)	Creatinina sérica (mg/dl)	Proteinuria (g/24 h)	% glomérulos with GSF/GSG	Tratamiento con IECA	Seguimiento (meses)	Evolución	Otras características clínicas
1	53 / V	35	100/1.69	140/90	1.1	8.7	100 / 0	Si (1)	60	Éxito (carcinoma) con función renal estable (Cr <sub>s</sub> 1 mg/dl)	Sleep-apnea Diabetes desde el mes 50 de seguimiento
2	46 / V	31.6	97/1.75	140/80	0.8	2	10 / 25	Si (1)	108	Función renal estable (Cr <sub>s</sub> 1 mg/dl)	Sleep-apnea
3	46 / V	30.5	81/1.63	170/110	1.1	3.9	18 / 18	Si (1)	48	Función renal estable (Cr <sub>s</sub> 1.2 mg/dl)	Sleep-apnea
4	41 / M	40.5	90/1.49	130/90	1.1	3	21 / 10	Si (1)	156	Función renal estable (Cr <sub>s</sub> 1.1 mg/dl)	Agnesia renal unilateral. Diabetes desde el mes 48 del seguimiento.
5	27 / M	31.1	70/1.50	120/80	0.8	1.4	16 / 0	Si (1)	204	Función renal estable (Cr <sub>s</sub> 0.9 mg/dl)	Diabetes desde el mes 120 de seguimiento
6	56 / V	32.5	94/1.70	105/60	1.1	3.5	30 / 0	Si (1)	36	Función renal estable (Cr <sub>s</sub> 1.2 mg/dl)	
7	51 / M	33.4	91/1.65	140/90	0.9	0.9	9 / 0	Si (1)	36	Función renal estable (Cr <sub>s</sub> 0.7 mg/dl)	Diabetes desde el mes 24 de seguimiento
8	66 / V	34	86/1.59	150/90	1.1	1.4	10 / 20	Si (1)	36	Función renal estable (Cr <sub>s</sub> 1 mg/dl)	Diabetes desde el mes 24 de seguimiento
9	22 / V	48.3	155/1.79	140/95	1.3	1.5	14 / 28	Si (2)	96	Diálisis	Sleep-apnea. Diabetes desde el mes 48 de seguimiento
10	50 / V	30.1	97/1.80	130/80	1.3	3.2	6 / 9	No	192	Insuficiencia renal crónica (Cr <sub>s</sub> 2.6 mg/dl)	Agnesia renal unilateral
11	29 / M	42.8	103/1.55	140/70	2	1.4	18 / 26	No	72	Diálisis	
12	59 / V	36.2	111/1.75	180/100	2.5	5.4	16 / 60	Si (2)	54	Diálisis	Sleep-apnea
13	49 / M	36.5	80/1.48	130/90	2.9	4.6	10 / 50	Si (2)	36	Diálisis	Hipoplasia renal unilateral
14	66 / V	31.6	86/1.65	150/100	3	3.9	29 / 50	No	36	Diálisis	Sleep-apnea
15	43 / V	30.8	86/1.67	170/100	2.5	2.5	25 / 45	Si (2)	60	Insuficiencia renal crónica (Cr <sub>s</sub> 5.8 mg/dl)	Hipoplasia renal unilateral

Tratamiento con IECA: (1) tratamiento con IECA desde el inicio del seguimiento. (2) tratamiento con IECA cuando la función renal ya estaba deteriorada.

V: varón; M: mujer, PA: presión arterial, GSF: glomeruloesclerosis segmentaria focal; GSG: glomeruloesclerosis global; Cr<sub>s</sub>: creatinina sérica.

**Tabla 2.2 Características clínicas de los pacientes con GSF idiopática.**

Paciente	Edad (años) / Sexo	PA (mmHg)	Creatinina sérica (mg/dl)	Proteinuria (g/24 h)	Tratamiento inmunosupresor	Evolución
1	15 / M	160/100	0.5	3.1	No	Función renal estable (Crs 0.7 mg/dl)
2	20 / M	100/70	0.7	9.2	Si	Función renal estable (Crs 0.8 mg/dl)
3	60 / M	130/70	0.8	7.1	Si	Diálisis
4	17 / V	130/80	1	9.3	No	Función renal estable (Crs 0.9 mg/dl)
5	18 / V	160/85	1	4.9	Si	Diálisis
6	50 / M	180/110	1	3.9	Si	Función renal estable (Crs 1 mg/dl)
7	18 / V	140/95	1.3	10.9	Si	Diálisis crónica
8	55 / V	140/90	1.3	6.4	Si	Función renal estable (Crs 1.4 mg/dl)
9	15 / M	115/70	1.4	4.2	No	Insuficiencia renal crónica (Crs 2.8 mg/dl)
10	27 / V	130/70	1.5	4.9	Si	Insuficiencia renal crónica (Crs 2.2 mg/dl)
11	43 / M	150/90	1.5	9.5	Si	Diálisis
12	51 / M	130/90	1.5	6.3	No	Insuficiencia renal crónica (Crs 3.5 mg/dl)
13	25 / V	130/80	1.6	3	No	Diálisis
14	49 / V	180/100	2	7	No	Diálisis
15	22 / V	130/80	2.6	9.3	Si	Diálisis

PA: presión arterial; Crs: creatinina sérica; V: varón; M: mujer.

**Tabla 2.3. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con GSF asociada a la obesidad (GSF-O) y GSF idiopática (GSF-I).**

	Edad (años)	Sexo	PA (mmHg)	Edema	Crs (mg/dl)	Clcr (ml/m)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Proteinuria (g/24 h)	Proteínas totales (g/dl)	Albúmina (g/dl)	Colesterol total(mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
<b>GSF-O</b> (n=15)	46±13	10 V/5 M	142±20/ 88±12	0/15	1.5±0.7	91±44	35±5.2	3.1±2	6.9±0.3	4.2±0.3	240±24	192±70
<b>GSF-I</b> (n=15)	32±17	8 V/7 M	140±22/ 86±13	11/15	1.3±0.5	80±32	24.9±3.2	6.5±2.4	5±0.4	2.5±0.4	403±151	255±113
	P<0.05			P<0.05			P<0.001	P<0.01	P<0.001	P<0.001	P<0.01	

PA: presión arterial; Crs: creatinina sérica; ClCr: aclaramiento de creatinina; IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 2.4. Características anatomopatológicas en los pacientes con GSF-O y GSF-I.**

	<b>% de glomérulos normales</b>	<b>% de glomérulos con lesiones de GSF</b>	<b>% de glomérulos con lesiones de GSG</b>	<b>Diámetro Glomerular (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>GSF-O (n=15)</b>	61 $\pm$ 24	19 $\pm$ 23	18 $\pm$ 18	256 $\pm$ 24
<b>GSF-I (n=15)</b>	57 $\pm$ 20	24 $\pm$ 12	18 $\pm$ 20	199 $\pm$ 26
				P<0.001

GSF: glomeruloesclerosis focal; GSG: glomeruloesclerosis global; GSF-O: glomeruloesclerosis segmentaria y focal asociada a la obesidad; GSF-I: glomeruloesclerosis segmentaria y focal idiopática.

**Tabla 2.5. Características clínicas y anatomopatológicas de los pacientes con GSF-O con función renal estable o con insuficiencia renal progresiva.**

	<b>Pacientes con función renal estable (n=8)</b>	<b>Pacientes con insuficiencia renal progresiva (n=7)</b>	
<b>Edad (años)</b>	48±11	45±15	
<b>Seguimiento (meses)</b>	85±64	78±54	
<b>PAM (mmHg)</b>	102±15	110±12	
<b>Crs (mg/dl)</b>	1±0.1	2.2±0.6	P<0.05
<b>ClCr (ml/m)</b>	122±34	55±20	P<0.05
<b>Proteinuria (g/24 h)</b>	3.1±2.5	3.2±1.5	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	33.5±3.1	36.6±6.8	
<b>% of glomérulos con GSF</b>	26±30	16±8	
<b>% of glomérulos con GSG</b>	9±10	38±17	P<0.05
<b>Fibrosis intersticial (0-4)</b>	1.7±0.4	2.8±0.7	P<0.05
<b>Atrofia tubular (0-4)</b>	1.7±0.4	2.8±0.7	P<0.05
<b>Arterioesclerosis (0-4)</b>	2.2±0.8	2.6±0.8	
<b>Diámetro glomerular (µm)</b>	254±34	258±7	
<b>IR al inicio del seguimiento</b>	0/8	5/7	
<b>Tratamiento con IECA</b>	8/8	4/7	
<b>Tratamiento con IECA con función renal normal</b>	8/8	0/7	

PAM: presión arterial media; Crs: creatinina sérica; ClCr: aclaramiento de creatinina; IMC: índice de masa corporal; GSF: glomeruloesclerosis focal; GSG: glomeruloesclerosis global; IR: insuficiencia renal.

**Tabla 2.6. Características clínicas en la presentación que influyen en el desarrollo de la insuficiencia renal progresiva (análisis univariable).**

<b>Variable</b>	<b>P valor</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>95% IC</b>
<b>Edad</b>	0.61	1.01	0.93-1.10
<b>Sexo</b>	0.65	1.50	0.17-13.2
<b>IMC</b>	0.22	0.87	0.69-1.18
<b>PAM</b>	0.30	0.96	0.88-1.04
<b>Proteinuria</b>	0.75	1.04	0.62-1.72
<b>Colesterolemia</b>	0.12	0.95	0.91-1
<b>Trigliceridemia</b>	0.11	0.98	0.96-1
<b>Creatinina sérica</b>	<0.0001	1.34	0.91-2
<b>Aclaramiento de creatinina</b>	<0.0001	1.26	0.89-1.78

IMC: índice de masa corporal; PAM: presión arterial media.

**Tabla 2.7. Evolución de la creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, IMC y proteinuria entre los pacientes con función renal estable (n=8) y los pacientes con insuficiencia renal (n=7).**

	Pacientes con función renal estable (n=8)	Pacientes con insuficiencia renal (n=7)	Total (n=15)
<b>Creatinina sérica (mg/dl)</b>	(I) 1±0.1 (0.8-1.1) <b>a</b>	(I) 2.2±0.6 (1.3-3) <b>a,b</b>	(I) 1.5±0.7 <b>b</b>
	(F) 1±0.1 (0.7-1.2) <b>a</b>	(F) 7.2±2.4 (2.6-10) <b>a,b</b>	(F) 3.9±3.6 <b>b</b>
<b>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</b>	(I) 122±34 (80-170) <b>a</b>	(I) 55±20 (28-84) <b>a,b</b>	(I) 91±44 <b>b</b>
	(F) 111±26 (74-141) <b>a</b>	(F) 12±12 (5-40) <b>a,b</b>	(F) 65±55 <b>b</b>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	(I) 33.5±3.1 (30.4-40.5)	(I) 36.6±6.8 (30.1-48.3)	(I) 35±5.2
	(F) 34.7±2 (31.6-37.3)	(F) 34.5±6 (27.5-45.2)	(F) 34.6±4.2
<b>Proteinuria (g/24 h)</b>	(I) 3.1±2.5 (0.9-8.7)	(I) 3.2±1.5 (1.4-5.4)	(I) 3.1±2
	(F) 3.7±2.5 (1.2-7.8)	(F) 4.6±4.2 (1.3-14)	(F) 4.1±3.3

a: p<0.05 diferencias entre los pacientes con función normal estable y con insuficiencia renal; b: p<0.05 diferencias entre el inicio y el final del seguimiento.

IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 3.1. Características clínicas de los pacientes del Grupo I (Pacientes con función renal estable) y del Grupo II (Pacientes que desarrollaron más tarde proteinuria o insuficiencia renal) en el momento de la nefrectomía.**

	<b>Total (n=73)</b>	<b>(Grupo I) (n=53)</b>	<b>P valor</b>	<b>Grupo II (n=20)</b>
<b>Sexo</b>	35 V; 38 M	24 VM;29 M	NS	11 V; 9 M
<b>PAM (mmHg)</b>	94±12 (70-140)	93±12 (70-140)	NS	98±12 (80-130)
<b>Crs (mg/dl)</b>	1±0.1 (0.7-1.4)	0.9±0.1 (0.7-1.3)	NS	1±0.1 (0.9-1.4)
<b>Proteinuria (g/24 h)</b>	0	0	NS	0
<b>Peso (Kg)</b>	68±12 (40-99)	63.5±8.9 (40-85)	<0.001	80.1±12.1 (53-99)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.2±5.3 (18-41.4)	24.3±3.7 (18-34)	<0.001	31.6±5.6 (22-41.4)

PAM: presión arterial media; Crs: creatinina sérica; IMC: índice de masa corporal; V: varón; M: mujer; NS: no significativo.

**Tabla 3.2. Comparación de los pacientes con función renal normal (grupo I) o proteinuria/insuficiencia renal (grupo II) en el momento del estudio.**

	<b>Grupo I (n=53)</b>	<b>P valor</b>	<b>Grupo II (n=20)</b>
<b>Tiempo de seguimiento después de la nefrectomía (años)</b>	11.3±7.5 (1.5-34.5)	<0.001	19.6±8.6 (7-35)
<b>Tiempo de seguimiento con proteinuria negativa (años)</b>	11.3±7.5 (1.5-34.5)	NS	10.1±6.1 (3-21)
<b>Presión arterial media (mmHg)</b>	95±11 (71-123)	<0.05	102±9 (86-123)
<b>Creatinina sérica (mg/dl)</b>	0.9±0.1 (0.7-1.3)	<0.001	3.9±3.2 (1.1-10.6)
<b>Proteinuria (g/24 h)</b>	0	<0.001	3.4±3.1 (0.5-13)
<b>Peso (Kg)</b>	66±9.1 (46-89)	<0.001	84.4±14.2 (50-106)
<b>Índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.1±3.5 (19-32.3)	<0.001	33.3±6.6 (22.2-44.1)
<b>Proteínas (g/dl)</b>	7.3±0.5 (6.6-8.9)	NS	7.1±0.5 (6.3-8.5)
<b>Albúmina (g/dl)</b>	4.7±0.3 (4.2-5.5)	NS	4.5±0.3 (4-5.2)
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	219±41 (135-296)	NS	214±49 (129-320)
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	97±27 (52-141)	<0.01	169±105 (49-385)

NS: no significativo.

**Tabla 3.3. Influencia de las diferentes variables en el momento de la nefrectomía en el desarrollo de la proteinuria/insuficiencia renal.**

Variable	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	P valor	P valor	Odds ratio	(95% IC)
<b>Índice de masa corporal</b>	<0.001	0.032	1.34	(1.03-1.76)
<b>Peso</b>	<0.001	NS		
<b>Duración del seguimiento</b>	<0.05	NS		
<b>Edad</b>	NS	NS		
<b>Sexo</b>	NS	NS		
<b>Presión arterial media</b>	NS	NS		
<b>Creatinina sérica</b>	NS	NS		
<b>Aclaramiento de creatinina</b>	NS	NS		

**Tabla 4.1. Características basales de los pacientes de estudio.**

	<b>Grupo dieta (N=20)</b>	<b>Grupo control (N=10)</b>	<b>P</b>
Edad (años)	56.5 ± 15.2 (17-74)	56.1 ± 10.1 (34-68)	NS
Altura(m)	1.62 ± 7.9 (1.41-1.74)	1.67 ± 9.3 (1.48-1.80)	NS
Peso (Kg)	87.5 ± 11.1 (62.2-103.6)	96.1 ± 16.6 (77.4-133.5)	NS
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	33 ± 3.5 (28-42.2)	34.3 ± 5.7 (27.9-47.8)	NS
Circunferencia abdominal (cm)	108.2 ± 9.7 (91-122)	114.2 ± 13 (92-140)	NS
Circunferencia cadera (cm)	115 ± 12.7 (97-142)	118 ± 15 (101-144)	NS
Presión arterial sistólica (mmHg)	140 ± 24.1 (110-210)	135 ± 12.4 (120-160)	NS
Presión arterial diastólica (mmHg)	79.6 ± 8.3 (70-90)	83 ± 9.7 (70-100)	NS
Creatinina sérica (mg/dL)	1.5 ± 0.7 (0.7-3.2)	1.6 ± 0.5 (1-2.7)	NS
Aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	68.1 ± 33.6 (25.9-151.2)	61.8 ± 22.1 (29.8-90.7)	NS
Sodio (mEq/l)	139.1 ± 3.2 (132-143)	140.1 ± 1.7 (137-142)	NS
Potasio (mEq/l)	4.1 ± 0.4 (3.2-4.8)	4.5 ± 0.5 (3.5-5.3)	NS
Colesterol total (mg/dL)	213.2 ± 52.5 (115-330)	209.3 ± 39.5 (148-263)	NS
HDL-colesterol (mg/dL)	41.4 ± 11.9 (21-67)	41.5 ± 10.6 (26-59)	NS
LDL-colesterol (mg/dL)	142.2 ± 35.2 (62-190)	133.5 ± 32.1 (84-175)	NS
Triglicéridos (mg/dL)	114 ± 50.6 (48-250)	141.8 ± 41.5 (41.5)	NS
Apoproteína B (mg/dl)	128 ± 88.8 (53.7-429)	121.7 ± 23.2 (84.7-145)	NS
Lipoproteína A (mg/dL)	16.9 ± 22.4 (2.4-78)	28.9 ± 23.8 (2.4-55.4)	NS
IGF-1 (mg/dL)	134.8 ± 95.4 (51.6-421.3)	134.3 ± 95.5 (91.5-174.8)	NS
Sodio urinario (mEq/24 hr)	209.8 ± 58.5 (124-324)	192 ± 95.5 (54-364)	NS
Urea urinaria (g/24 hr)	32.6 ± 8.1 (21.4-42.3)	30.9 ± 9.7 (18.4-48.3)	NS
Proteinuria (g/24 hr)	2.8 ± 1.4 (1-6.6)	3 ± 2.2 (1-7.8)	NS

IMC: Índice de masa corporal. Los valores son expresados como media ± desviación estándar (rango). NS: no significativo.

**Tabla 4.2. Evolución del Grupo de la dieta.**

	<b>Basal</b>	<b>Mes 1</b>	<b>Mes 5</b>	<b>P</b>
<b>Peso (Kg)</b>	87.5 ± 11.1	85.5 ± 10.7 <sup>a</sup>	83.9 ± 10.9 <sup>a,b</sup>	<0.001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	33 ± 3.5	32.2 ± 3.2 <sup>a</sup>	31.6 ± 3.2 <sup>a,b</sup>	<0.001
<b>ABD circ (cm)</b>	108.2 ± 9.7	105.4 ± 8.4	104 ± 11.5	NS
<b>CAD circ (cm)</b>	115 ± 12.7	117.6 ± 11.3	111.7 ± 9.3	NS
<b>PAS (mmHg)</b>	140 ± 24.1	141.8 ± 20.5	138.5 ± 14.1	NS
<b>PAD (mmHg)</b>	79.6 ± 8.3	80.4 ± 9.3	76.6 ± 8.8	NS
<b>Na (mEq/L)</b>	139.1 ± 3.2	140.1 ± 2.6	139.6 ± 3.2	NS
<b>K (mEq/L)</b>	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.5	4.2 ± 0.4	NS
<b>Crs (mg/dL)</b>	1.5 ± 0.7	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.8	NS
<b>ClCr (ml/min)</b>	80 ± 32.5	73.5 ± 37.5	74.7 ± 35.2	NS
<b>COL (mg/dl)</b>	213.2 ± 52.5	216.9 ± 52.6	210.8 ± 38.8	NS
<b>HDL-col (mg/dl)</b>	41.4 ± 11.9	45.2 ± 8.8	53.6 ± 10.2 <sup>a,c</sup>	<0.005
<b>LDL-col (mg/dl)</b>	142.2 ± 35.2	149.4 ± 44.6	131.5 ± 27.6 <sup>c</sup>	<0.05
<b>TG (mg/dl)</b>	232.3 ± 504.1	177.4 ± 336.6	192.2 ± 350	NS
<b>Diuresis (ml/24h)</b>	2590 ± 777.1	2550 ± 844	2576.3 ± 841.3	NS
<b>Nau (mEq/24h)</b>	209.8 ± 58.5	194.7 ± 58.6	201.2 ± 57	NS
<b>Ku (mEq/24h)</b>	76 ± 19.6	67.7 ± 20.2	85.4 ± 23.5 <sup>a,b</sup>	<0.05
<b>Ureau (mg/24h)</b>	32.6 ± 8.1	27.4 ± 7.1	29.8 ± 6.2	NS
<b>Proteinuria (g/24h)</b>	2.8 ± 1.4	2 ± 1.5 <sup>a</sup>	1.9 ± 1.4 <sup>a</sup>	<0.005
<b>PrRelativa%</b>		-26.4 ± 30	-31.2 ± 37	
<b>Pérdida peso%</b>		-2.84 ± 2.1	-4.1 ± 3	

IMC: índice de masa corporal; ABD circ: circunferencia abdominal; CAD circ: circunferencia de la cadera; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; Na: sodio plasmático; K: potasio plasmático; Crs: creatinina sérica; ClCr: aclaramiento de creatinina; COL: colesterol; TG: triglicéridos; Nau: sodio urinario; Ku: potasio urinario; Ureau: urea urinaria. a: p<0.05 versus valores basales; b: p<0.05 versus valores basales y mes 1; c: p<0.05 versus mes 1.

**Tabla 4.3. Evolución del Grupo control.**

	<b>Basal</b>	<b>Mes 1</b>	<b>Mes 5</b>	<b>P</b>
<b>Peso (Kg)</b>	96.1 ± 16.6	96.5 ± 16.3	98 ± 16.4 <sup>a,c</sup>	<0.05
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	34.3 ± 5.7	34.5 ± 5.7	35 ± 5.8 <sup>a,c</sup>	<0.05
<b>ABD circ (cm)</b>	114.2 ± 13	118.5 ± 11.3	109 ± 13.4	NS
<b>CAD circ (cm)</b>	118 ± 15	120.6 ± 13.9	107.6 ± 9	NS
<b>PAS (mmHg)</b>	135 ± 12.4	140.4 ± 8	140.4 ± 18.3	NS
<b>PAD (mmHg)</b>	83 ± 9.7	84.3 ± 9.2	88.5 ± 11.1	NS
<b>Na (mEq/L)</b>	140.1 ± 1.7	140.1 ± 0.6	139.2 ± 2.1	NS
<b>K (mEq/L)</b>	4.5 ± 0.5	4.2 ± 0.3	4.5 ± 0.7	NS
<b>Crs (mg/dL)</b>	1.6 ± 0.5	1.8 ± 0.6	1.8 ± 0.6 <sup>a</sup>	<0.01
<b>ClCr (ml/min)</b>	66.2 ± 30.8	62.6 ± 31.3	59.4 ± 26.5	NS
<b>COL (mg/dl)</b>	209.3 ± 39.5	222.1 ± 36.4	224.6 ± 36.4 <sup>a</sup>	<0.05
<b>HDL-col</b>	41.5 ± 10.6	46.3 ± 11.7	59.6 ± 31.1 <sup>a</sup>	<0.05
<b>LDL-col</b>	133.5 ± 32.1	141.3 ± 25.5	128.9 ± 36.2	NS
<b>TG (mg/dl)</b>	141.8 ± 41.5	151.9 ± 55.6	179.2 ± 81.4	NS
<b>Diuresis (ml/24h)</b>	2440 ± 726	1910 ± 701.9	2495 ± 681.7	NS
<b>Nau (mEq/24h)</b>	192 ± 95.5	166.4 ± 61.4	188.8 ± 75.1	NS
<b>Ku (mEq/24h)</b>	69.4 ± 16.8	64.4 ± 19.1	75.6 ± 32.4	NS
<b>Ureau (mg/24h)</b>	30.9 ± 9.7	24.3 ± 10.1	28.3 ± 15	NS
<b>Proteinuria (g/24h)</b>	3 ± 2.2	3.1 ± 1.9	3.5 ± 2.1	NS
<b>PrRelativa%</b>		22.6 ± 101.7	36.5 ± 140.3	
<b>Pérdida peso%</b>		0.5 ± 1.6	2 ± 2.1	

IMC: índice de masa corporal; ABD circ: circunferencia abdominal; CAD circ: circunferencia de la cadera; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; Na: sodio plasmático; K: potasio plasmático; Crs: creatinina sérica; ClCr: aclaramiento de creatinina; COL: colesterol; TG: triglicéridos; Nau: sodio urinario; Ku: potasio urinario; Ureau: urea urinaria. a: p<0.05 versus valores basales; b: p<0.05 versus valores basales y mes 1; c: p<0.05 versus mes 1.

**Tabla 4.4. Cambios clínicos y bioquímicos de ambos grupos**

	GRUPO DIETA			GRUPO CONTROL		
	Basal	Mes 1	Mes 5	Basal	Mes 1	Mes 5
<b>Peso (Kg)</b>	87.5 ± 11.1 (62,2-103,6)	85.5 ± 10.7 <sup>a,d</sup> (61,5-101,7)	83.9 ± 10.9 <sup>a,b,d</sup> (57,7-102,8)	96.1 ± 16.6 (77,4-133,5)	96.5 ± 16.3 (79,6-134)	98 ± 16.4 <sup>a,c,d</sup> (81,1-135,2)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	33 ± 3.5 (28-42,2)	32.2 ± 3.2 <sup>a,d</sup> (27,2-40,2)	31.6 ± 3.2 <sup>a,b,d</sup> (26,7-40)	34.3 ± 5.7 (27,9-47,8)	34.5 ± 5.7 (27,8-48)	35 ± 5.8 <sup>a,c,d</sup> (27,7-48,4)
<b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>	140 ± 24.1 (110-210)	141.8 ± 20.5 (110-180)	138.5 ± 14.1 (110-160)	135 ± 12.4 (120-160)	140.4 ± 8 (130-155)	140.4 ± 18.3 (110-170)
<b>Presión arterial diastólica (mmHg)</b>	79.6 ± 8.3 (70-90)	80.4 ± 9.3 (65-95)	76.6 ± 8.8 (69-96)	83 ± 9.7 (70-100)	84.3 ± 9.2 (69-98)	88.5 ± 11.1 (60-100)
<b>Creatinina sérica (mg/dL)</b>	1.5 ± 0.7 (0,7-3,2)	1.4 ± 0.8 (0,6-3,4)	1.5 ± 0.8 (0,7-3,5)	1.6 ± 0.5 (1-2,7)	1.8 ± 0.6 (1-3)	1.8 ± 0.6 <sup>a,d</sup> (1,2-2,9)
<b>Aclaramiento de creatinina (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	68,1 ± 33,6 (25,9-151,2)	69,2 ± 33,8 (24,2-131,2)	67 ± 34,1 (26,4-129,8)	61,8 ± 22,1 (29,8-90,7)	56,92 ± 21,7 <sup>a</sup> (26,5-90,3)	56 ± 19,9 <sup>a,d</sup> (27,7-83,5)
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	213.2 ± 52.5 (115-330)	216.9 ± 52.6 (128-318)	210.8 ± 38.8 (134-298)	209.3 ± 39.5 (148-263)	222.1 ± 36.4 (159-269)	224.6 ± 36.4 <sup>a</sup> (160-265)
<b>HDL-colesterol (mg/dL)</b>	41.4 ± 11.9 (21-67)	45.2 ± 8.8 (33-63)	53.6 ± 10.2 <sup>a,c,d</sup> (38-67)	41.5 ± 10.6 (26-59)	46.3 ± 11.7 (34-64)	59.6 ± 31.1 <sup>a</sup> (34-138)
<b>LDL-colesterol (mg/dL)</b>	142.2 ± 35.2 (62-190)	149.4 ± 44.6 (60-241)	131.5 ± 27.6 <sup>c</sup> (73-172)	133.5 ± 32.1 (84-175)	141.3 ± 25.5 (102-185)	128.9 ± 36.2 (84-193)

<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	114 ± 50.6 (48-250)	110.5 ± 31.4 (58-160)	112.4 ± 41.7 (58-222)	141.8 ± 41.5 (91-229)	151.9 ± 55.6 (84-264)	179.2 ± 81.4 (71-298)
<b>Apo B /mg/dl)</b>	128 ± 88.8 (53.7-429)		119.1 ± 42 (76.4-251)	121.7 ± 23.2 (84.7-145)		114.7 ± 20.8 (94.3-142)
<b>Lipoproteína A (mg/dL)</b>	16.9 ± 22.4 (2.4-78)		18.5 ± 24.7 (2.4-82.8)	28.9 ± 23.8 (2.4-55.4)		23.3 ± 17.2 (2.4-47.5)
<b>IGF-1 (mg/dL)</b>	134.8 ± 95.4 (51.6-421.3)		125.1 ± 81.4 (57-366.3)	134.3 ± 95.5 (91.5-174.8)		109.9 ± 10.2 (102.4-124.6)
<b>Sodio urinario (mEq/24 hr)</b>	209.8 ± 58.5 (124-324)	194.7 ± 58.6 (100-320)	201.2 ± 57 (95-339)	192 ± 95.5 (54-364)	166.4 ± 61.4 (69-241)	188.8 ± 75.1 (52-292)
<b>Urea urinaria (g/24 hr)</b>	32.6 ± 8.1 (21,4-42,3)	27.4 ± 7.1 (16-48,2)	29.8 ± 6.2 (14,6-38,3)	30.9 ± 9.7 (18,4-48,3)	24.3 ± 10.1 (8,4-39,8)	28.3 ± 15 (7,8-53)
<b>Proteinuria (g/24 hr)</b>	2.8 ± 1.4 (1-6,6)	2 ± 1.5 <sup>a,d</sup> (0,5-7,7)	1.9 ± 1.4 <sup>a,d</sup> (0,3-6,4)	3 ± 2.2 (1-7,8)	3.1 ± 1.9 (1,2-6,8)	3.5 ± 2.1 (0,7-8.1)

a:  $p < 0.05$  versus valores basales; b:  $p < 0.05$  versus valores basales y mes 1; c:  $p < 0.05$  versus mes 1; d:  $p < 0.017$  corrección de Bonferroni; IMC: Índice de masa corporal. Los valores son expresados como media ± desviación estándar (rango).

**Tabla 4.5. Cambios clínicos y bioquímicos en el grupo de diabéticos incluidos en el grupo de estudio (n=10)**

	Basal	Mes 1	Mes 5
<b>Peso (Kg)</b>	83.7 ± 12.3 (62.2-99.1)	81.5 ± 11.8 (61.5-96) <sup>a,b</sup>	80.7 ± 12.3 (57.7-95.8) <sup>a,b</sup>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32.3 ± 2.7 (28-36)	31.5 ± 2.7 (27.2-35.8) <sup>a,b</sup>	31.1 ± 2.8 (26.9-35.8) <sup>a,b</sup>
<b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>	145.5 ± 8 (130-154)	151.5 ± 19.2 (125-180)	142.3 ± 10.8 (120-159)
<b>Presión arterial diastólica (mmHg)</b>	78.3 ± 8.5 (70-90)	79.6 ± 6.4 (70-90)	77.1 ± 8.4 (69-92)
<b>Creatinina sérica (mg/dL)</b>	1.4 ± 0.7 (0.7-3.1)	1.3 ± 0.7 (0.6-3.3)	1.4 ± 0.7 (0.7-3)
<b>Aclaramiento de creatinina (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	68.1 ± 37.8 (25.9-151.2)	71.9 ± 39.4 (24.2-131.2)	65.6 ± 36.2 (26.4-132.4)
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	186.3 ± 69.1 (115-330)	205.6 ± 64.2 (128-318)	196.9 ± 43.8 (134-298)
<b>HDL-colesterol (mg/dL)</b>	34.3 ± 8.9 (21-44)	45 ± 11.5 (33-63)	53.1 ± 12.2 (38-67) <sup>a</sup>
<b>LDL-colesterol (mg/dL)</b>	114.6 ± 35.7 (62-154)	136.3 ± 53.2 (60-241)	111.4 ± 23 (73-135)
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	99.8 ± 34.9 (48-150)	91.1 ± 24.4 (58-130)	102.2 ± 25.2 (61-139)
<b>Apoproteína B (mg/dL)</b>	142.4 ± 127.9 (53.7-429)		120.5 ± 59.2 (76.4-251)
<b>Lipoproteína A (mg/dL)</b>	4.85 ± 2.84 (2.41-10.6)		4.8 ± 2.3 (2.41-8.6)
<b>IGF-1 (mg/dL)</b>	88 ± 29 (51.6-135.7)		90.1 ± 24.9 (58.9-137.5)
<b>Sodio urinario (mEq/24 hr)</b>	214.5 ± 76.8 (124-324)	186.6 ± 54 (100-264)	202.8 ± 72.7 (95-339)
<b>Urea urinaria (g/24 hr)</b>	31.8 ± 9.1 (21.4-42.3)	26 ± 6.2 (16-32.7)	27.9 ± 6.6 (14.6-34.1)
<b>Proteinuria (g/24 hr)</b>	2.9 ± 1.4 (1.3-6.6)	1.7 ± 0.8 (0.5-3.5) <sup>a</sup>	1.9 ± 1 (0.5-3.5) <sup>a</sup>
<b>Proteinuria relativa%</b>		-31.9 ± 36.4	-28.8 ± 40.4
<b>Pérdida de peso relativa %</b>		-2.6 ± 2.1	-3.6 ± 3

a: p<0.05 versus valores basal; b: p<0.017 corrección de Bonferroni. IMC: Índice de masa corporal. Los valores son expresados como media ± desviación estándar (rango).

**Tabla 4.6. Evolución del grupo con disminución de peso >3% del grupo de estudio (N=14).**

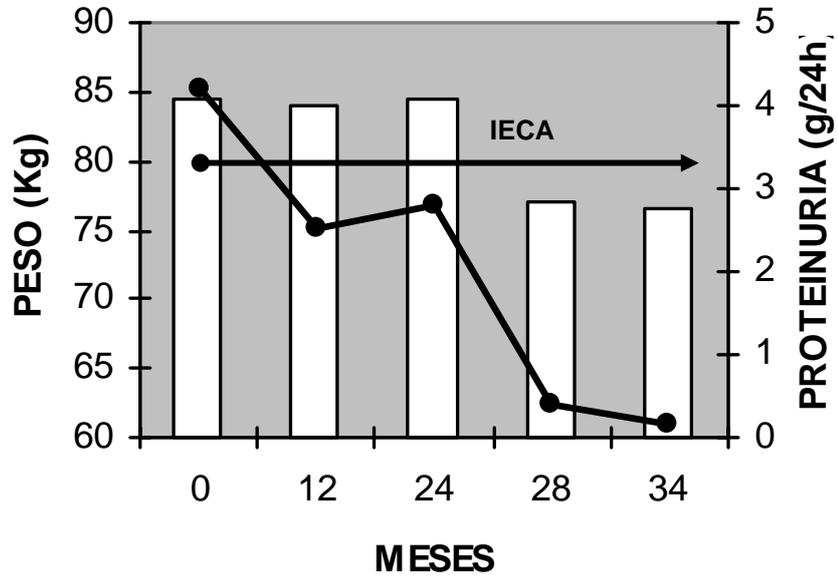
	Basal	Mes 1	Mes 5	P
<b>Peso (Kg)</b>	86.5 ± 11.8 (62.2-103.6)	84.2 ± 11.2 (61.5-98.7) <sup>a</sup>	81.6 ± 11 (57.7-95.1) <sup>a,b</sup>	<0.05
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	33.2 ± 3.8 (28.1-42.2)	32.2 ± 3.5 (27.2-40.1) <sup>a</sup>	31.4 ± 3.5 (26.7-40) <sup>a,b</sup>	<0.05
<b>PAS (mmHg)</b>	134.6 ± 17.1 (110-170)	140 ± 18.3 (110-180)	137.5 ± 11.9 (110-155)	NS
<b>PAD (mmHg)</b>	81.3 ± 8.1 (70-90)	81.2 ± 10.4 (65-95)	79.6 ± 8.9 (69-96)	NS
<b>Crs (mg/dL)</b>	1.7 ± 0.8 (0.7-3.2)	1.6 ± 0.9 (0.6-3.4)	1.7 ± 0.8 (0.7-3.5)	NS
<b>ClCr (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	61.8 ± 31.6 (25.9-117.8)	61.9 ± 32.2 (24.2-121.6)	59.9 ± 32.3 (26.4-123.6)	NS
<b>COL (mg/100)</b>	202 ± 46.1 (115-255)	216.3 ± 55 (128-318)	201.9 ± 30.8 (134-252)	NS
<b>HDL-colesterol (mg/dL)</b>	44.4 ± 13.4 (24-67)	45.6 ± 8.4 (35-61)	54.2 ± 10.1 (38-66)	NS
<b>LDL-colesterol (mg/dL)</b>	139.1 ± 37.1 (62-177)	156.2 ± 49.1 (60-241)	129.8 ± 27 (73-172) <sup>a</sup>	<0.05
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	102.4 ± 30.2 (67-168)	98.3 ± 23 (74-138)	106.7 ± 26.1 (58-144)	NS
<b>Apoproteína B (mg/dL)</b>	97.8 ± 18.1 (53.7-118)		102.3 ± 15.8 (76.4-125)	NS
<b>Lipoproteína A (mg/dL)</b>	22.7 ± 26.4 (2.4-78)		25.1 ± 29 (2.41-82.8)	NS
<b>IGF-1 (mg/dL)</b>	166.7 ± 106.2 (56.7-421.3)		153.7 ± 89.6 (89.2-366.3)	NS
<b>Sodio urinario (mEq/24h)</b>	203.4 ± 43 (138-252)	182 ± 52.4 (100-276)	184.9 ± 59.7 (95-339)	NS
<b>Urea urinaria (mg/24h)</b>	33.2 ± 7.7 (22.2-42.1)	25.7 ± 4.6 (16-32)	28.8 ± 7.16 (14.6-38.3)	NS
<b>Proteinuria (g/24h)</b>	2.74 ± 1.35 (1-6.6)	1.54 ± 0.65 (0.5-2.9) <sup>a</sup>	1.33 ± 0.82 (0.3-3.5) <sup>a</sup>	<0.05
<b>Proteinuria R.%</b>		-36.7 ± 23	-50.4 ± 20.9	
<b>Peso R.%</b>		-3.4 ± 2.2	-5.5 ± 2.3	

IMC: índice de masa corporal, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, Crs: creatinina sérica, ClCr: Aclaramiento de creatinina, Proteinuria R: pérdida de proteinuria relativa, Peso R: pérdida de peso relativo

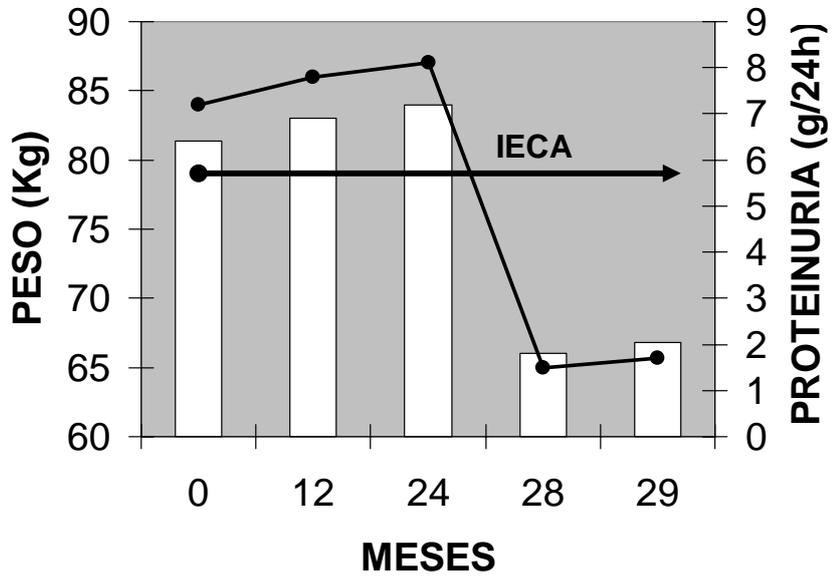
a: p<0.05 versus valores basales; b: p<0.05 versus valores basales y mes 1.

## 9. GRAFICOS

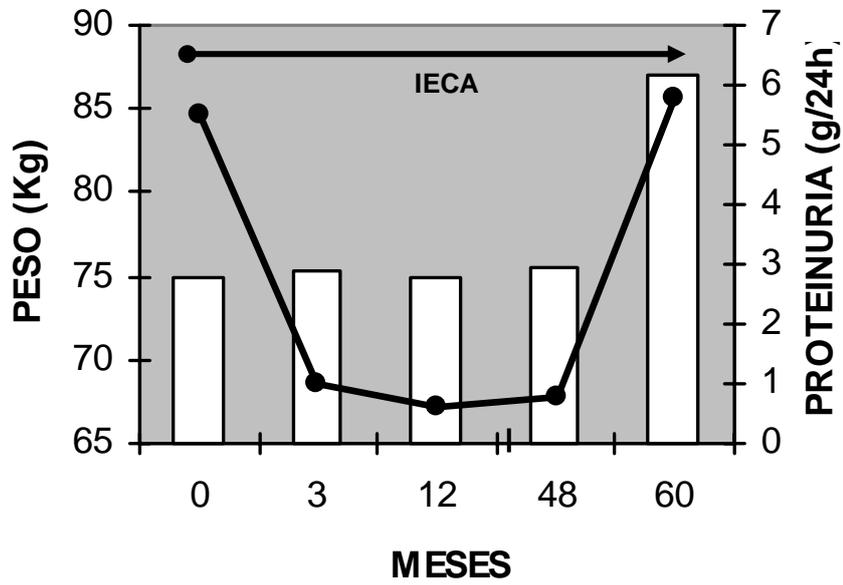
**Figura 1.1. Caso clínico de un paciente. Cambios del peso y la proteinuria.**



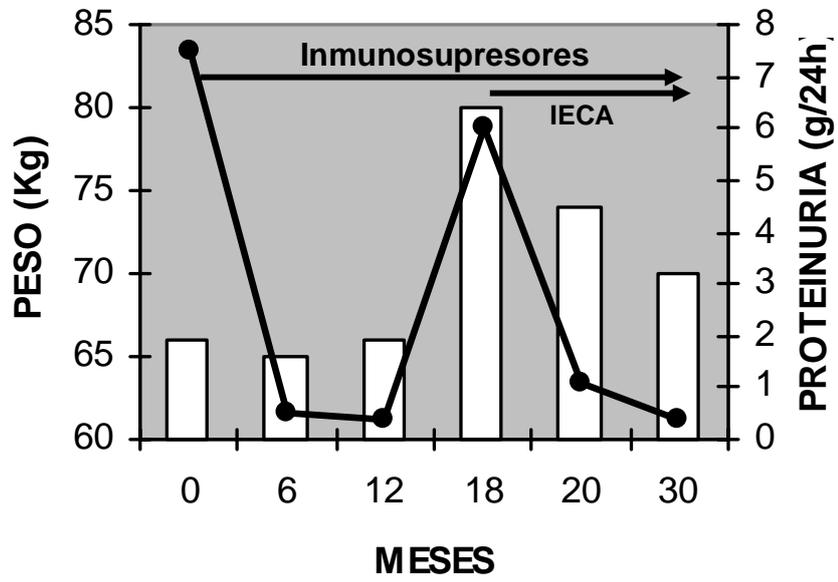
**Figura 1. 2. Caso clínico de un paciente. Cambios del peso y la proteinuria.**



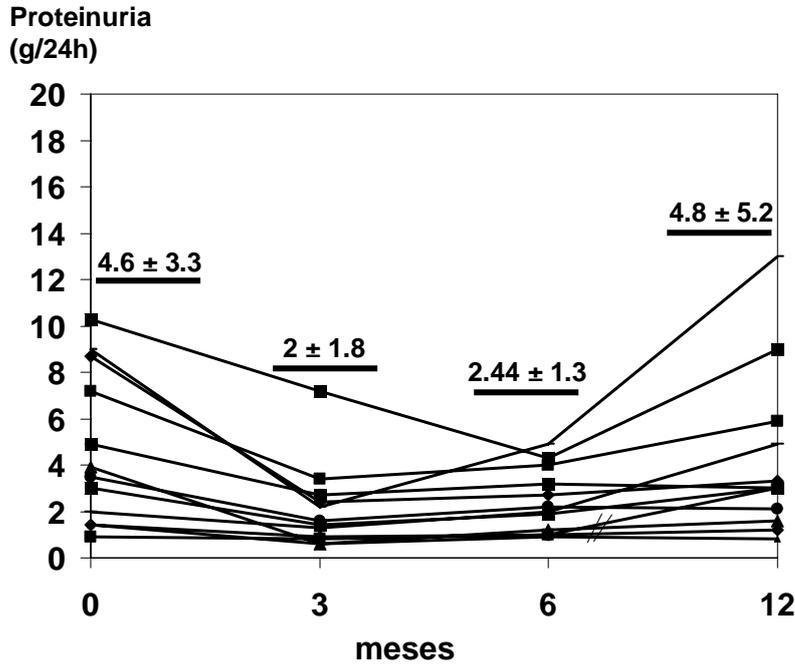
**Figura 1.3. Caso clínico de un paciente. Cambios del peso y la proteinuria.**



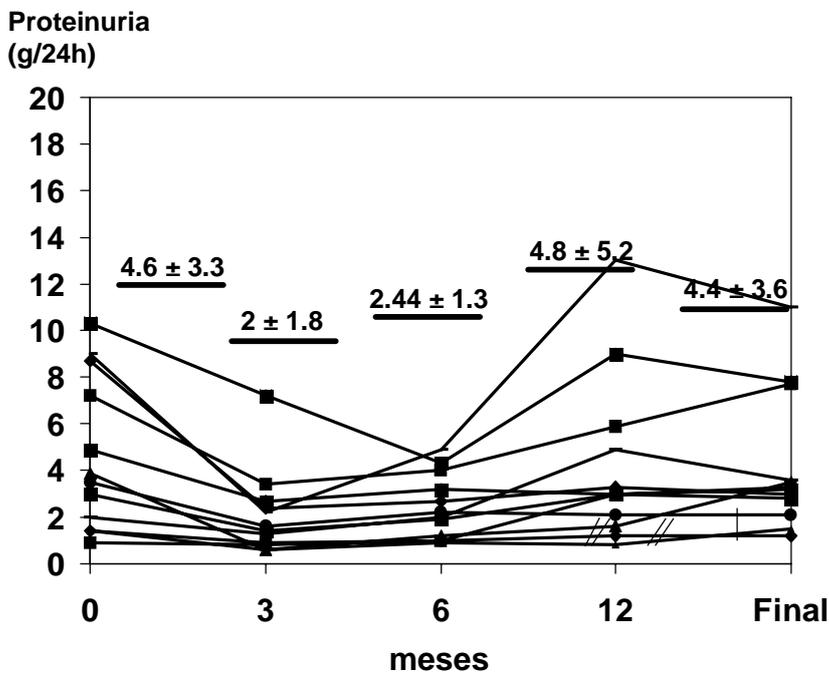
**Figura 1.4. Caso clínico de un paciente. Cambios del peso y la proteinuria.**



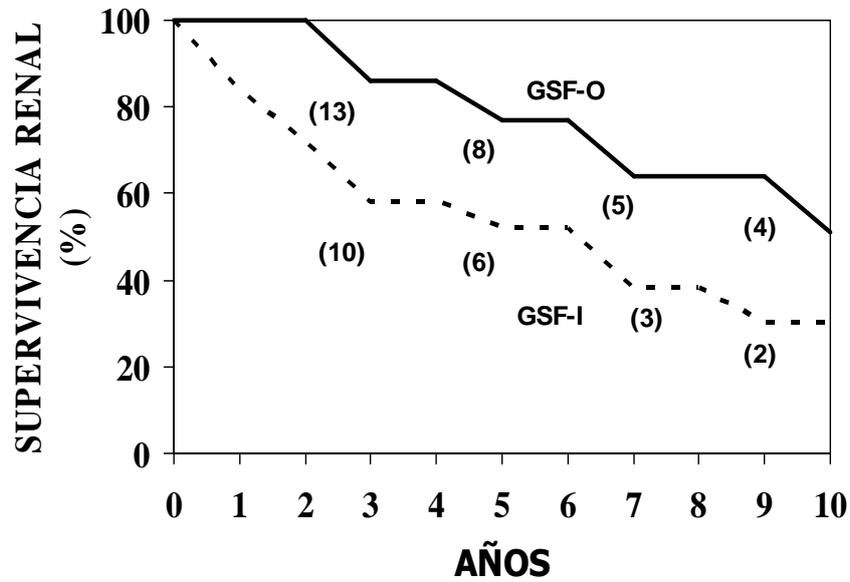
**Figura 2.1. Evolución de la proteinuria después del tratamiento con IECA en los pacientes con GSF-O**



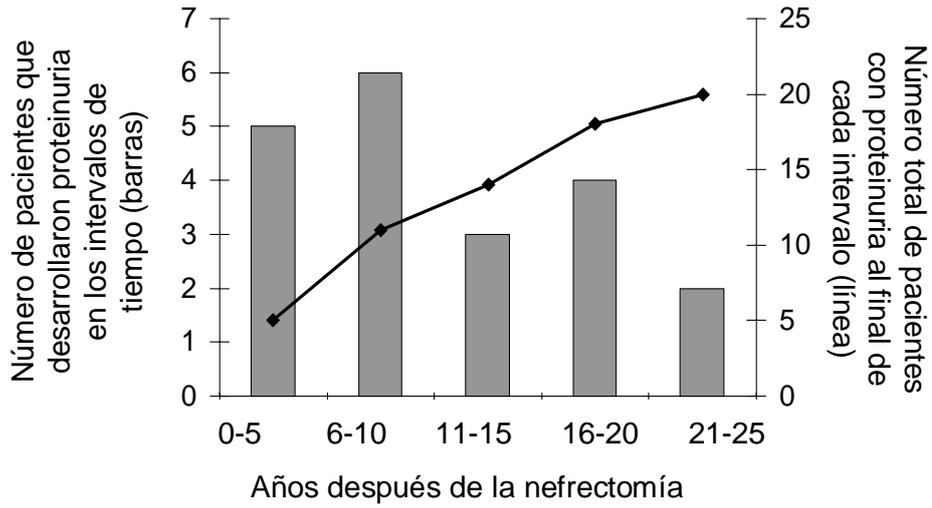
**Figura 2.2. Evolución de la proteinuria en el grupo de pacientes con GSF asociada a la obesidad hasta el final del seguimiento.**



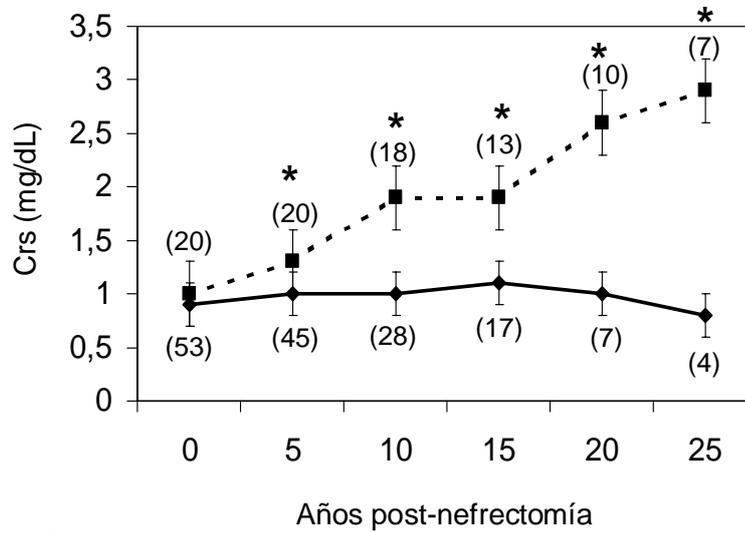
**Figura 2.3. Supervivencia renal en los pacientes con GSF asociada a la obesidad y los pacientes con GSF- idiopática. Los números entre paréntesis representan el número de pacientes que existían en cada grupo durante el seguimiento.**



**Figura 3.1 Número de pacientes que desarrollaron proteinuria según el intervalo de tiempo.** El número acumulado de pacientes con proteinuria está representado como una línea continua.

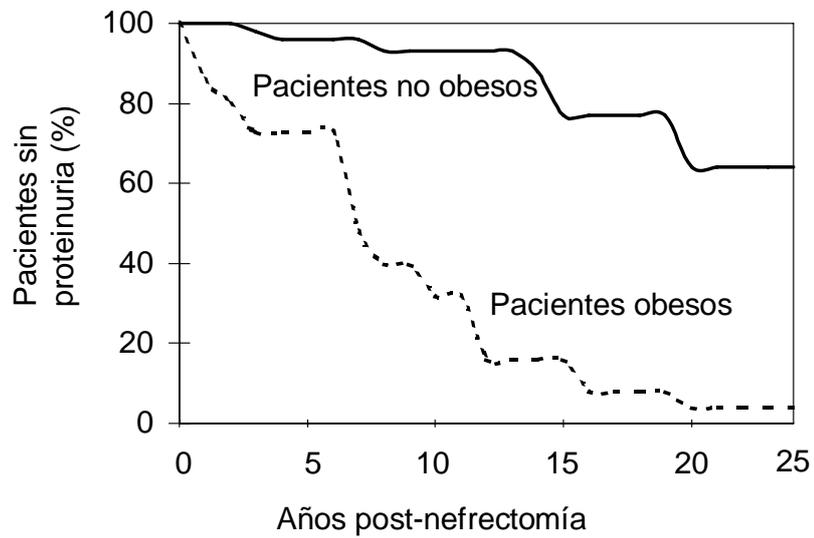


**Figura 3.2. Evolución de la creatinina sérica en el grupo I (línea sólida) y del grupo II (línea discontinua).**

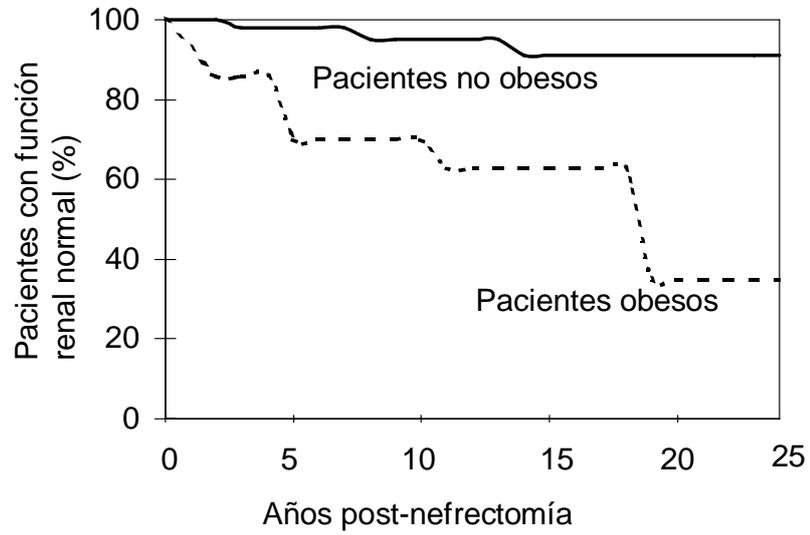


\*p<0.05

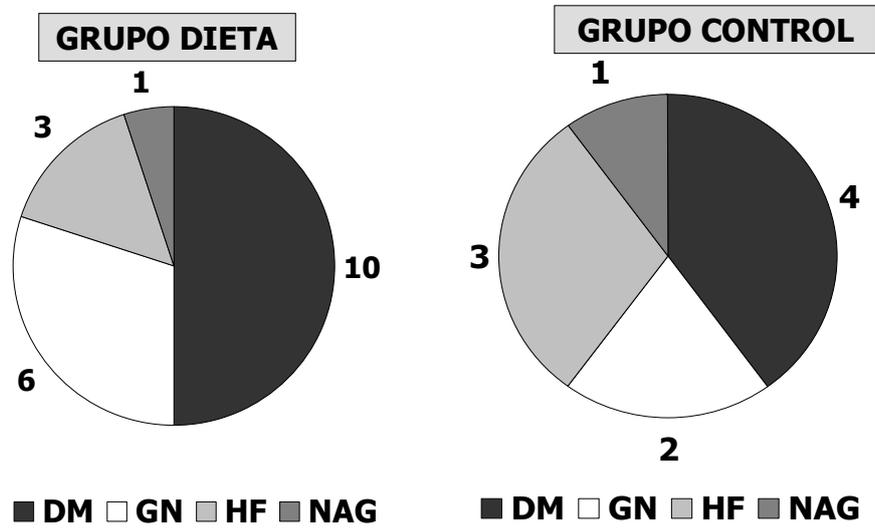
**Figura 3.3 Curvas de probabilidades en los pacientes sin proteinuria tanto del grupo de obesos (línea sólida) o del grupo de no obesos (línea discontinua). (test de log-rank,  $p < 0.001$ ).**



**Figura 3.4. Curvas de probabilidades de los pacientes con función renal normal en el grupo de pacientes obesos (línea sólida) y pacientes no obesos (línea discontinua) (test de log-rank,  $p < 0.001$ ).**

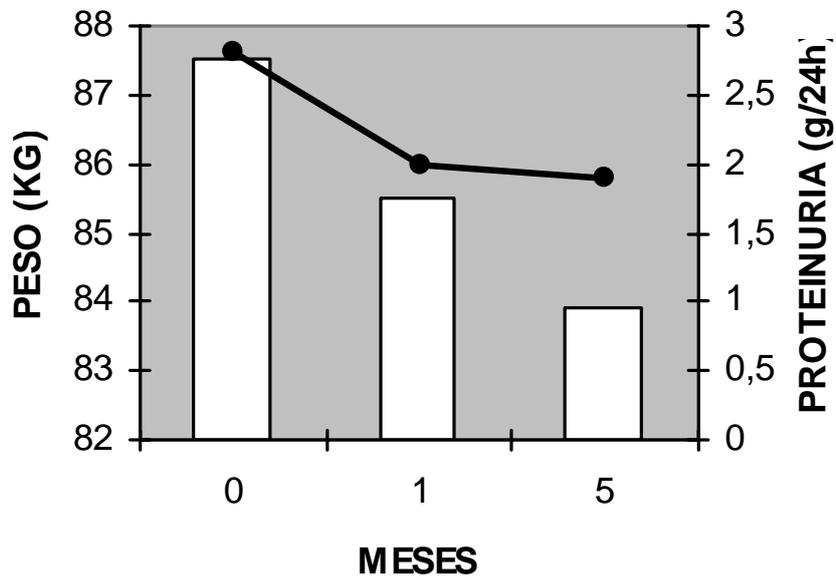
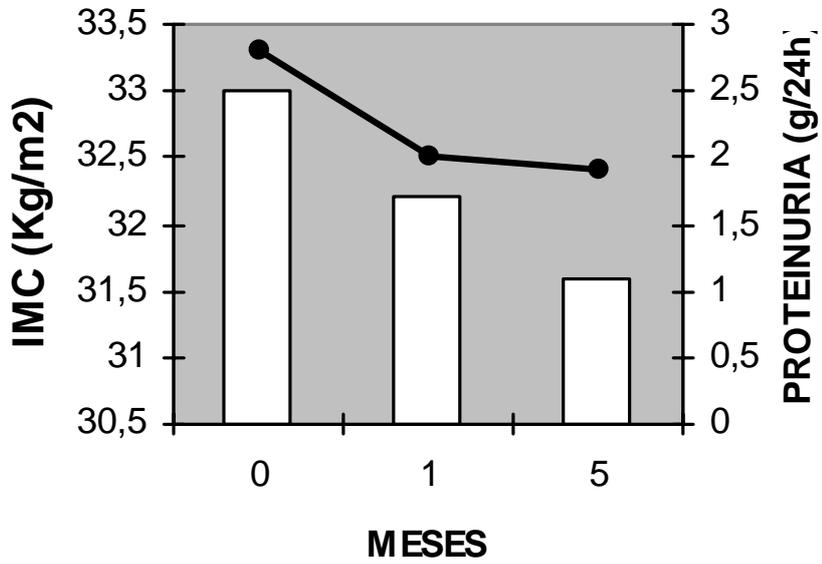


**Figura 4.1. Etiología de las diferentes nefropatías en el grupo de la dieta y el grupo control.**

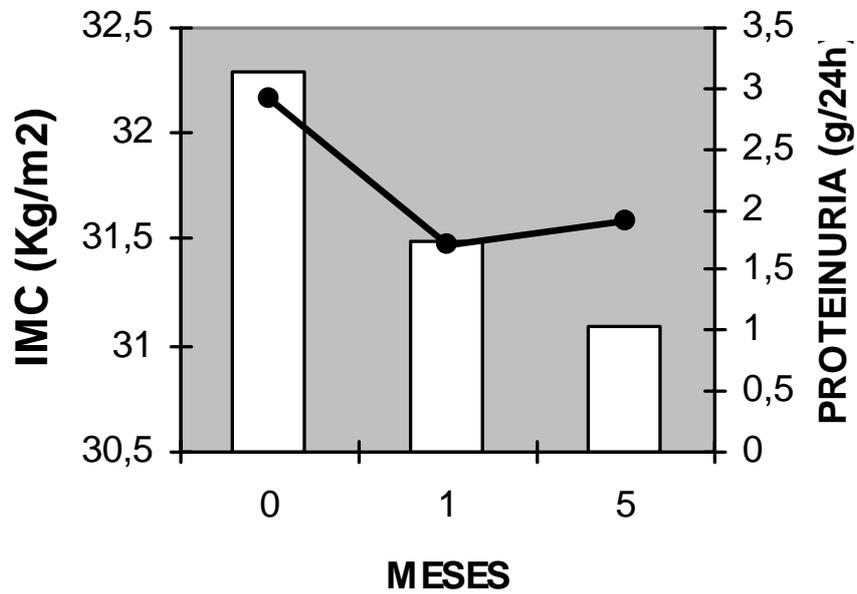
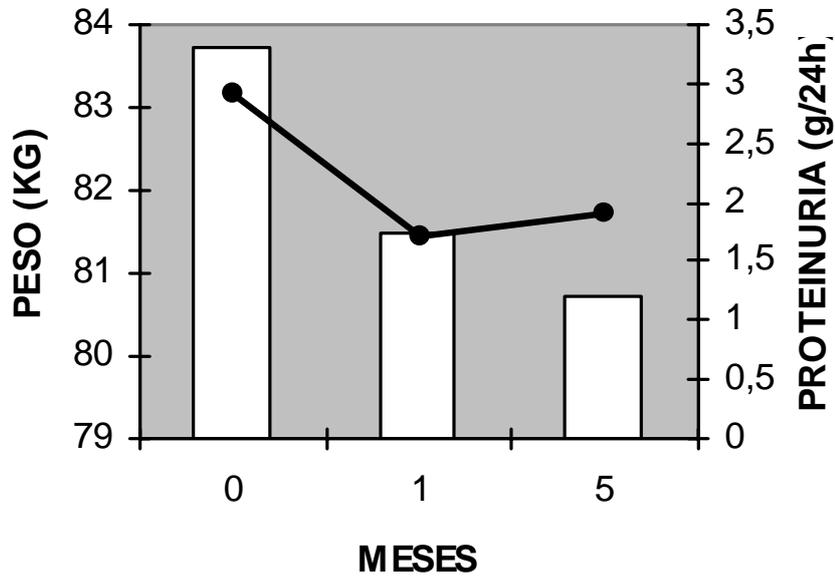


DM: Diabetes Mellitus; GN: Glomerulonefritis; HF: nefropatía por hiperfiltración; NAG: nefroangioesclerosis.

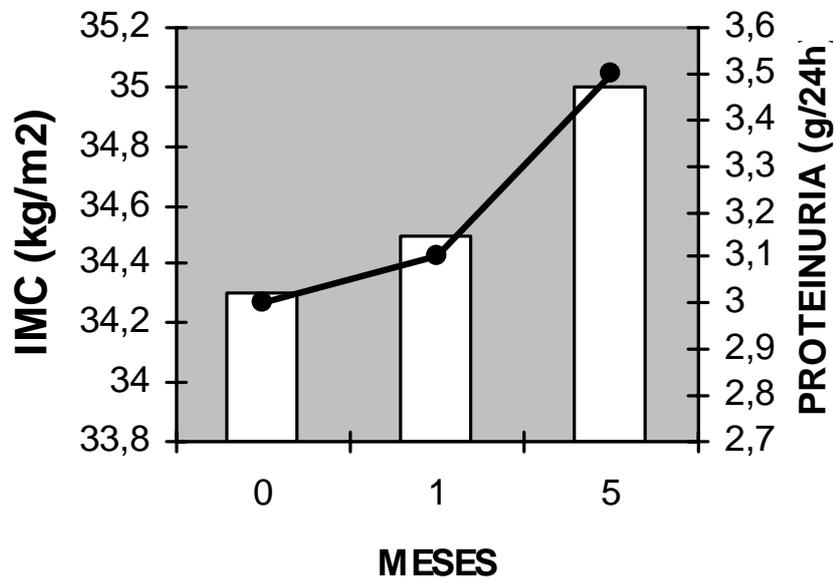
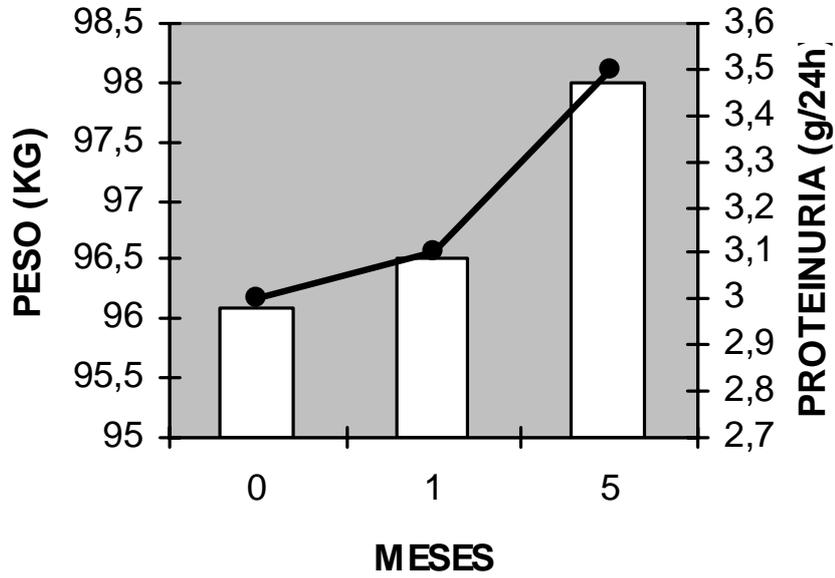
**Figura 4.2. Cambios del IMC, peso y proteinuria en el grupo de la dieta.**



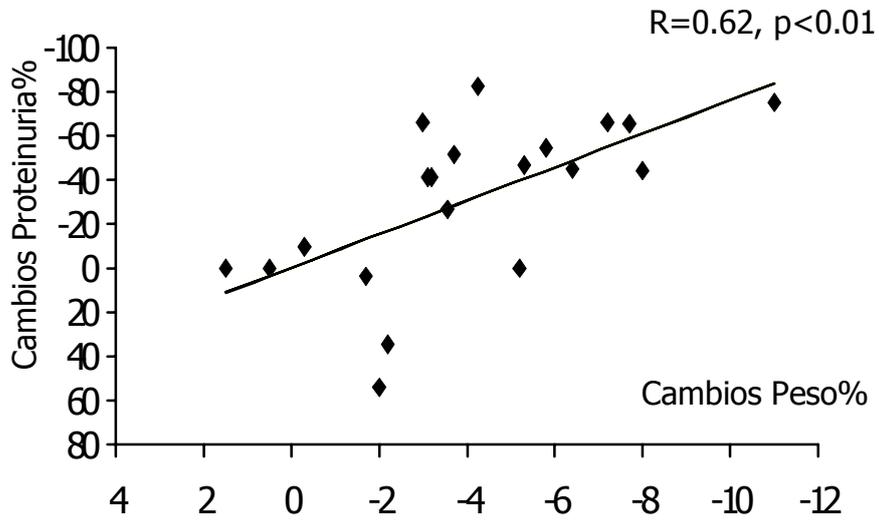
**Figura 4.3. Cambios del peso, IMC y la proteinuria en el grupo de diabéticos incluidos en el grupo de estudio.**



**Figura 4.4. Cambios del peso, IMC y la proteinuria en el grupo control.**



**Figura 4.5. Relación entre descenso de la proteinuria y pérdida de peso del grupo de la dieta.**



**Figura 4.6. Relación entre descenso de la proteinuria y pérdida de peso del total de pacientes.**

