



Marcadores y predictores renales y factores de riesgo renal y cardiovascular

C. Fernández-Andrade

Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

«Como la obesidad y la diabetes, la hipertensión esencial es una enfermedad de la civilización del hombre, que resulta de la colisión de un moderno estilo de vida con Genes Paleolíticos.»

ALAN B. WEDER

(En «Atlas of Heart Diseases». Ed. Eugene Braunwald. Hypertension: Mechanism and Therapy 1; 1: 1995).

Una parte importante del afán de los nefrólogos desde el siglo pasado, ha sido la búsqueda de elementos y medios que permitan con la precisión necesaria correlacionar el deterioro funcional renal y la realidad clínica del paciente. Y la búsqueda de factores y marcadores lesionales, diagnósticos y pronósticos, para poder predecir el grado de supervivencia del órgano y del paciente. Pronósticos de supervivencia casi paralelos en el tiempo de la historia natural de la enfermedad, hace casi un siglo.

En la segunda mitad del siglo XX, en los «países desarrollados» se producen modificaciones de las condiciones sociales, culturales y sanitarias que hacen aparecer unas circunstancias socio-sanitarias y epidemiológicas muy diferentes, como son entre otras: 1. Aumento de renta per cápita, lo que lleva a aumento del nivel de vida social y sanitario de la población. Con incremento de la longevidad, y menor incidencia y prevalencia de procesos «clásicos», como desnutrición, infecciones, mortalidad infantil, aumenta el peso de la enfermedad y muerte cardiovascular. Hecho potenciado por el incremento de la incidencia de factores de riesgo cardiovascular medioambientales (dietas grasas hipercalóricas, tabaquismo, alcohol, desaparición del trabajo físico, inactividad, etc.), que son también producto del cambio del esquema de valores sociales e individuales.

2. Acceso de toda la población a una atención sanitaria de mayor calidad y eficacia, que permite la mayor supervivencia de pacientes que sufren crisis agudas vasculares (como el infarto agudo de miocardio o ictus apoplético), y que hace pocos años tenían una morbi-mortalidad muy superior y una supervivencia inferior.

3. La ejecución de grandes estudios epidemiológicos han conseguido caracterizar con pruebas de evidencia no sólo a numerosos factores y marcadores que inducen cambios lesivos renales y cardiovasculares, y de predicción de muerte, sino también sus posibles nexos de asociación, sus mecanismos lesionales, y la caracterización de los mismos.

4. El impacto que ha producido la posibilidad de tratamiento sustitutivo, eficaz, sobre la supervivencia de la población con insuficiencia renal terminal, y la

posibilidad de duración indefinida de su tratamiento, ha impactado también sobre la salud pública, y sus recursos, de forma evidente. Simultáneamente a un aumento de la incidencia en la población de la insuficiencia renal crónica, las indicaciones del tratamiento se han ampliado y extendido incrementándola exponencialmente.

Se documentan estos hechos, se definen las características de los factores y marcadores de riesgo, y se valoran los factores definidos, que marcan con la evidencia conocida hasta la fecha, la predicción de la progresión del deterioro funcional renal y cardiovascular:

La hipertensión arterial, el remodelado cardiovascular y la rigidez arterial, la frecuencia cardíaca, la activación simpática, la modificación de respuestas a las sobrecargas, el síndrome metabólico, la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipemia, el metabolismo alterado de los ácidos grasos, la sal-sensibilidad, la disminución de la reserva funcional renal, la hiperfiltración glomerular, la ausencia del descenso nocturno de la presión arterial, la excreción anormal de proteínas por la orina, la insuficiencia renal, los fenómenos inducidos por trastornos de la coagulación, la producción de superóxidos, de factores de crecimiento, de marcadores de inflamación crónica, los factores de la progresión de la glomerulosclerosis, la hiperuricemia, la disfunción endotelial, y otros, son valorados. Así como su asociación entre ellos y con otros factores de riesgo no modificables como la edad, y a su vez, con otros factores de riesgo adquiridos como el tabaquismo y el alcohol. Todo ello para valorar asimismo la trascendencia que tienen estos hechos que inciden en la sanidad de la población, y en el ejercicio profesional del nefrólogo, tanto por la morbi-mortalidad cardiovascular incrementada como por el aumento de la incidencia de insuficiencia renal susceptible de tratamientos sustitutivos. Se intentan justificar documentalmente desde la frase de Alan Weder del encabezamiento hasta conceptos como «epidemias del siglo XXI», y expresiones intuitivas como «ruina endotelial prediálisis».

Palabras clave: **Riesgo cardiovascular. Insuficiencia renal.**

SUMMARY

MARKERS, RENAL PREDICTORS, AND FACTORS, OF RENAL AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

«Like obesity and diabetes, essential hypertension is one of the diseases of civilization that results from the collision of a modern lifestyle with Paleolithic Genes.»

ALAN B. WEDER

(En «Atlas of Heart Diseases». Ed. Eugene Braunwald. Hypertension: Mechanism and Therapy 1; 1: 1995).

An important task of the nephrologists during the last century, it has been the search of elements and means that allow us, with the adequate precision, to correlate the functional deterioration of the kidney, and the patient's clinical reality. And the continuous searching of factors and markers that injure them, the prognosis, and early diagnosis, to be able to predict the degree of the organs and patient's survival. Almost parallel survival presage in the natural history of the illness, almost one century ago.

In the second half of the XX century, in the developed countries, appear modifications of the social, cultural, and sanitary conditions, that make appear some very different partner-sanitary and epidemic circumstances, and take place like they are, among others:

1. An increase of per cápita private rents, what takes place to increase of the level of social life and the population's health. With increment of the longevity, and smaller incidence and prevalence of classic process, as malnutrition, infections, infantile mortality, so increasing the weight of the cardiovascular diseases and death. This is potentiated for the increment and the incidence of environmental cardiovascular risk's factors (like high caloric and fatty-rich diets, smoke, alcohol, disappearance of the physical work, inactivity, etc). And that situations are also product of the change of the outline of human and social values and guides.

2. Access of the whole population to a sanitary attention of more quality and effectiveness. It allows the biggest survival of patients that suffer vascular crisis, (as angina, miocardial infarction or cerebrovascular accident), that few years ago they have had a higher morbimortality and an inferior survival (2).

3. The execution of big epidemic studies has been able to, not only characterize and test with scientific evidence to numerous factors and markers, that induce renal and cardiovascular prejudicial changes, but risk and death probability prediction. And also, its possible association nexuses, its injuring mechanisms, and the characterization of the new «emergent» renal and cardiovascular risk's markers and factors.

4. The impact on the possibility to treat the end stage renal disease with effective and prolonged procedures, by hemodialysis or kidney transplantation, has been occurred. The affected population's survival with the adequacy renal-sustitution treatment, and the possibility of indefinite duration of its treatment, has also impacted on the public health, and its resources, in an evident way. Simultaneously to increase of the incidence in the population, the electivity for the treatment has been enlarged and extended increasing it exponentially.

These facts are documented here, and are defined the characteristics of the factors and markers of risk, of renal and cardiovascular diseases. The defined factors are valued to mark, so far as with the well-known evidence is possible, the prediction and the progression of the renal and cardiovascular functional deterioration:

The hypertension, cardiovascular remodeling, the arterial stiffness, the heart rate, the sympathetic activation, the modification of the physiological response of the target organ to the overcharge, the metabolic syndrome, the obesity, the insulin resistance, the altered lipid profile, and metabolism of the fatty acids, the salt-sensibility, the decrease of the renal functional reserve, the glomerular hyperfiltration, the absence of the arterial pressure nocturnal descent, the abnormal excretion of proteins for the urine, the phenomenon induced by dysfunctions of the clotting, superoxide production, growth factors, the production of chronic inflammation and its markers, the factors of the glomerulosclerosis progression, the hiperuricemic status, the endothelial dysfunction and others, are evaluated. As well as their association among them and with other factors of risk not changeable like the age, and in turn, with other acquired voluntarily factors of risk, as the smoking habit and the alcohol.

These facts are now impacting on the population's sanity. And also in the professional nephrology exercise, so much for the cardiovascular and renal morbimortality increased, as for the increase of the incidence of end-stage renal disease susceptible to treat with of substitutive procedures. They try to justify the sentence of Alan Weder of the heading, and other concepts like «epidemic factors of the XXI century», and intuitive expressions like «predialitic endothelial disruption or ruin».

Key words: **Cardiovascular Risk. Renal Insufficiency.**

Desde que en 1836 Richard Bright describe por vez primera la relación de daño renal (entendiendo como tal lo expresado como atrofia renal y proteinuria), con la presión arterial elevada, o hiperten-

sión, (entendiendo como tal la que causaba agrandamiento y fallo cardíaco, e ictus), se abre definitivamente a estudio la relación riñón-hipertensión-daño cardiovascular. De hecho, ya Bright postuló al

riñón enfermo como causa de la hipertensión. La apertura de la investigación se inicia desde aquí, en muchas direcciones, a nivel de la investigación básica y clínica, de la fisiopatología de la enfermedad renal, y su repercusión sistémica.

A nivel de la clínica, una parte importante del afán de los nefrólogos, ha sido la búsqueda incesante de elementos y medios que permitan la precisión necesaria para la medición de la función renal, y la forma de correlacionar el deterioro funcional y la realidad clínica del paciente. Y por la búsqueda de factores y marcadores lesionales, diagnósticos y pronósticos, para poder predecir el grado de supervivencia «quod vitam», o «quod functionem», del órgano y del paciente. Pronósticos de supervivencia casi paralelos en el tiempo de la historia natural de la enfermedad, hace casi un siglo, en la época en que se carecía del tratamiento sustitutivo de la función renal.

En el estudio de todo ello, se ha desarrollado la labor los nefrólogos clínicos, a lo largo del siglo XX en la clínica y la investigación. Pero en la segunda mitad del último siglo, en la población de los «países desarrollados» se producen circunstancias sociales y culturales que hacen surgir con fuerza unas situaciones socio-sanitarias y epidemiológicas muy diferentes, sin duda vividas y conocidas de todos. Como pueden ser entre otras:

1. Aumento de renta *per cápita*, lo que lleva a aumento del nivel de vida social y sanitario de la población. Ello ha permitido una mayor longevidad, y menor incidencia y prevalencias de procesos «clásicos», como desnutrición, infecciones, mortalidad infantil. Y se ha incrementado la prevalencia de la enfermedad y muerte cardiovascular. Hecho se ve potenciado por el incremento de la incidencia de factores de riesgo cardiovascular medioambientales, (dietas grasas hipercalóricas, tabaquismo, alcohol, desaparición del trabajo físico, inactividad). Y entre otras causas, por una evolución del esquema de va-

lores humanos, sociales e individuales de la población. Las mismas causas, que permiten un estilo de vida «consumista» poco saludable. Y que en la realidad son la base, junto con la edad, de la aparición de disturbios metabólicos-hemodinámicos, como la obesidad, la dislipemia, la hipertensión y otros, que se suelen asociar y potenciar entre sí, todos ellos de gran peso como factores de daño cardiovascular y de la función renal^{1,4,10}.

2. Acceso de toda la población a una atención sanitaria de mayor calidad y eficacia, que permite la mayor supervivencia de pacientes que sufren crisis agudas vasculares (como el infarto agudo de miocardio o ictus apoplético), y que hace pocos años tenían una morbi-mortalidad muy superior y una supervivencia, («quod vitam», y «quod valetudinem»), inferior². Esta población sobrevive a un accidente vascular agudo, que no es otra cosa que la expresión clínica de un daño vascular sistémico, severo, producido tras años de agresión vascular y que terminan con severa disfunción endotelial. Tras sobrevivir, y con afectación renal, acceden al tratamiento sustitutivo de diálisis y/o trasplante renal, con el coste añadido^{3,4}.

3. La ejecución de grandes estudios epidemiológicos poblacionales han conseguido caracterizar con pruebas de evidencia científica, no sólo a «factores clásicos» como la hipertensión arterial sistólica y diastólica, y a la LDL oxidada (por señalar los más relevantes), como severos factores lesivos renales y cardiovasculares y de predicción de muerte, sino también los posibles nexos de asociación, sus mecanismos lesionales, y la caracterización de otros posibles «factores emergentes» como la proteinuria, el aumento de factores de coagulación, la presencia de fenómenos inflamatorios crónicos expresados por la presencia de reactantes como la proteína C reactiva, o leucocitosis³⁴ la presión de la onda del pulso, la elasticidad arterial, la sal sensibilidad, la resistencia a la insulina, etc. Y también han demostrado la

Tabla I. Factores de riesgo de daño renal y cardiovascular con afectación renal

Clase	Daño Card./Vasc.	Daño renal	Susceptibilidad de modificación
Hipertensión	SÍ	SÍ	SÍ
Hipertension Glomerular	SÍ	SÍ	SÍ
Proteinuria	SÍ	SÍ	SÍ
Sal Sensibilidad	SÍ	SÍ	En investigación
Tabaquismo	SÍ	SÍ	SÍ
Hiperuricemia	SÍ	SÍ	En investigación
Hiperlipemia	SÍ	SÍ	SÍ
Hipereinsulinismo. Obesidad y Resistencia Ins.	SÍ	SÍ	SÍ
Hipertensión sistólica y de la onda del pulso	SÍ	SÍ	SÍ
Alcohol	SÍ	No conocido	SÍ

existencia de otros factores y/o marcadores de muerte precoz por todas las causas (no sólo cardiovascular), como la frecuencia cardíaca basal, o el nivel de creatinina plasmática²³². Nuevos hallazgos han ayudado a saldar parcialmente algunas polémicas clínicas, y las respuestas, todas consecuencias de la investigación, han producido más y más apasionantes preguntas. Y, a su vez, se ha demostrado mediante estudios de intervención, que la actuación clínica por medios higiénico-dietéticos o farmacológicos, disminuyen, o corrigen, factores de riesgo, y el riesgo^{1,2}.

4. El último punto es el impacto del tratamiento sustitutorio de la función renal perdida. Los nefrólogos que vivimos nuestros primeros años profesionales en el comienzo de la «era de la diálisis», hemos asistido a la aparición de una nueva población en nuestra enfermería. El impacto que ha producido la posibilidad de tratamiento sustitutorio eficaz, y de supervivencia y duración indefinida del «estado de insuficiencia renal», sobre la salud pública y sus recursos, ha sido evidente. Simultáneamente, a la mayor incidencia en la población de insuficiencia renal crónica, las indicaciones del tratamiento se han incrementado exponencialmente. Valgan unas cifras del Servicio de Salud Americano⁵. En 1994 recibían tratamiento sustitutorio 67.000 pacientes de los cuales el 30% tenían, en su diagnóstico de entrada en programa como origen de la nefropatía, el de hipertensión arterial⁶. En 1994 el número de pacientes se incrementó hasta 290.000. En el 52% de los pacientes se reconocía una «etiología vascular», en el sentido de que la causa de nefropatía terminal se etiquetó a su entrada como hipertensión o diabetes mellitus. Evidentemente ésta última etiología es determinante, ya que en Estados Unidos siempre se han incluido en programa diabéticos, mientras que en nuestro país (como el algún otro europeo como es el Reino Unido), se han excluido temporal o parcialmente, o limitado el acceso al mismo, de pacientes diabéticos. Ello pesa sobremanera en las estadísticas comparativas, y nos impide superponerlas a las americanas o japonesas, en un intento de ver si la prevalencia de los diagnósticos son diferentes en los distintos países, ya que sólo se han recontado los pacientes que sí se incluían en el programa del tratamiento sustitutorio, y no los excluidos. Cuando revisamos la literatura española⁷, y vemos comparadas las etiologías de los pacientes incluidos en los años 1995 y 1996 en España y USA, observamos que el 20% de los pacientes españoles eran diabéticos y esa cifra era duplicada entre los pacientes americanos. Actualmente estas cifras se alcanzan en Europa tan sólo en las Islas Canarias y en algunos «landers» de Alemania.

Sea como fuere nuestras cifras se han aproximado cada vez más a lo que ocurre en USA, donde la incidencia de pacientes en diálisis/trasplante es de 260 por millón y año^{5,8}.

El segundo punto enunciado tiene una trascendencia importante en el mismo hecho, ya que la edad de la población admitida a diálisis y trasplante, se ha incrementado de forma notable en los países de las esferas que comentamos, por causas absolutamente justificables, éticas, sociológicas y biológicas. Pero el hecho de que la edad es el primer factor de riesgo no modificable de muerte por todas las causas, y específicamente de muerte cardiovascular y renal, hace inevitable que la mortalidad en programas de diálisis y trasplante por motivos no achacables a la terapia de la insuficiencia renal (causas fundamentalmente cardiovasculares), se haya incrementado. En 1998 sólo el 37% de los pacientes americanos sobrevivían 5 años en tratamiento sustitutorio. Estos datos y otros muy evidentes y muy conocidos numerosos de la literatura, justifican el planteamiento de la investigación en prevención de enfermedad renal y cardiovascular^{4,9,10}.

El tercer punto muestra las evidencias que existen para la identificación de los factores de riesgo que ensombrecen el pronóstico, y de los marcadores que pueden orientar a tratamientos específicos en poblaciones identificadas como de alto riesgo. La diferencia del daño renal con el de otros órganos, estriba en que la metodología de investigación clínica en exploraciones complementarias y de laboratorio para conocer el grado de daño lesional renal, y obtener marcadores pronósticos de la función, están muy bien desarrolladas por la nefrología. Se utilizan habitualmente en la clínica, son asequibles, poco invasivas, bien conocidas y utilizadas, a diferencia de lo que ocurre con los métodos utilizados en otras patologías vasculares parenquimatosas¹¹.

Ante ésta situación nos parece sumamente acertado, que colegas nuestros, expertos en riesgo renal y cardiovascular, la denominen en ésta misma publicación como «la epidemia del siglo XXI»¹⁷. Y que Ritz, tratando de la insuficiencia renal terminal que incluye la diabetes, la etiqueta de «situación médico-sanitaria catastrófica de carácter mundial»³¹⁴.

FACTORES DE RIESGO. CARACTERÍSTICAS

Las características exigibles a un factor de riesgo de afectación de órgano-diana para ser identificado como tal se resumen en los siguientes siete puntos.

1. Fuerza o riesgo relativo. Es decir, importancia de la «ratio» de incidencia en la población expuesta al mismo.

2. Naturaleza lesional gradual. Es decir, proporcionalidad de grado de intensidad de exposición/lesión.

3. Secuencia lesional temporal. En dos sentidos. El factor precede a la lesión, y ésta última progresa con el tiempo de exposición.

4. Consistencia. Es decir, demostración repetida en distintas poblaciones de la asociación.

5. Independencia. Acción deletérea independiente de la existencia de otros factores.

6. Capacidad pronóstica, o predictiva de la lesión.

7. Verosimilitud. Es decir, exclusión de otros factores o mecanismos lesionales que pudieran justificar la afectación del órgano-diana.

Marcador sería aquel hecho o parámetro biológico que acompaña indefectiblemente, y señala, el hecho lesional al factor de riesgo, o su alteración fisiopatológica inducida y su grado. Sin acción deletérea propia sobre el riesgo o sobre la fisiopatología lesional cardiovascular o renal. Dicha definición en la práctica, como veremos, no es siempre fácil de deslindar, ya que cuando se investigan a fondo las causas, mecanismos y consecuencias de los factores y los marcadores de riesgo, vemos que los segundos no son siempre inocuos, marcan al menos riesgos añadidos, que como es lógico se asocian a los primeros, y es difícil de distinguir cuál de ambos es realmente sólo factor de riesgo o sólo marcador del mismo.

HIPERTENSIÓN, RIGIDEZ ARTERIAL, FRECUENCIA CARDÍACA

Los riñones juegan un papel clave en la regulación de la calidad y presión de los líquidos corporales, y de la circulación. En la génesis de la hipertensión arterial «esencial», juega un papel *sine qua, non*¹², y es productor, por diversos mecanismos (disminución de filtrado, isquemia, modificación neuroendocrina, autocrina o paracrina, toxicidad, etcétera), de más del 95% de diversas hipertensiones secundarias. A su vez, sufre la misma con un cuadro mal delimitado que llamamos nefroangiosclerosis y clásicamente clasificada como «benigna o maligna». La segunda, secularmente conocida como asociación entre hipertensión «maligna» o acelerada y desarrollo de fallo renal irreversible fue reconocida hace más de cien años.

Pero la relación en la historia clínica natural del hipertenso, entre morbi-mortalidad, deterioro renal e hipertensión arterial fue puesta de manifiesto hace unos de 50 años por Perera, en la evolución e historia natural de la hipertensión arterial no contro-

lada en sus pacientes, de los que el 42% desarrolló proteinuria, el 18% insuficiencia renal terminal, y entre los que no fallecieron de causa cardíaca o vascular-cerebral (el 10%) fallecieron de la uremia o de hechos íntimamente relacionados con ella¹³. Posteriormente, numerosos estudios observacionales, de caso-control y de cohortes, relacionaron la hipertensión con el riesgo de desarrollar, y/o acelerar la insuficiencia renal crónica terminal, y se definieron los predictores precoces de insuficiencia renal terminal para una población hipertensa^{6,9,14,15}. Pero ha sido sólo desde hace unos 15 años cuando se empieza a evaluar, e intentar determinar, el riesgo de padecer enfermedad renal irreversible como consecuencia de ser portador de factores de daño cardiovascular. En éste caso la hipertensión, como uno más y más extensamente estudiado. Así fue claramente determinada por el Multiple Risk Factor Intervention Trial, que comenzó en 1973 con el reclutamiento de 361.662 varones entre 35 y 57 años que fueron estudiados para su inclusión. Fueron excluidos los que tenían más de 2 mg de creatinina plasmática, o aquellos con tomas de presión arterial o datos insuficientes, quedando 332.544 participantes¹⁶. Se siguieron durante 16 años. La incidencia acumulativa de insuficiencia renal terminal o muerte de «causa renal», se incrementó progresivamente, y de forma proporcional a la severidad o grado de control de la presión arterial. El riesgo relativo ajustado (95% I. de C.), fue de 1 para el control óptimo, de 1,2 para nivel «subóptimo», 1,9 para lo que definió en su día la WHO, y el JNC como «normal-alta», de 3,1 para hipertensión «estadio 1», de 6 para HTA «estadio 2», de 8,9 para «estadio 3», y de 11,2 para «estadio 4». Si analizamos los 814 casos, la incidencia es de 156 pacientes por millón y año.

Pero hay más factores. El riesgo de tener hipertensión se asocia más poderosamente con otros factores «mayores» de riesgo cardiovascular. La edad, la obesidad, la dislipemia, la diabetes, el tipo androide de distribución de la grasa corporal, y la raza, preferentemente, cuando se comparaban afro-americanos con otros grupos étnicos.

Las asociaciones de factores de riesgo cardiovascular fueron puestas de manifiesto en su relación clásica y de evidencia, por el estudio de San Antonio¹⁸, destacando la resistencia a la insulina¹⁹ y la diabetes, al extremo que se pueden considerar dichos factores *predictores* de hipertensión²⁰. Asociados en el sentido de que la prevalencia de la hipertensión arterial como riesgo de insuficiencia renal, aumenta cuando se asocia no sólo a la edad, sino a todos los demás factores. Quedando confirmado en la revisión que hace Kannel del estudio

Framingham y de las contribuciones que los resultados de los 50 años del estudio han aportado²¹, sobre el conocimiento de la prevalencia y asociación de dichos factores de riesgo cardiovascular, donde destaca el pronóstico ominoso de la hipertrofia ventricular izquierda.

El estudio Bogalusa²², confirma la «aglomeración» de los factores que conforman lo que se ha llamado «síndrome X» (obesidad, insulinismo/resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia), y su incidencia y relación de la infancia, adolescencia y en la edad adulta. Y además acumulándose familiarmente, independientemente de la raza, lo que implicaría necesariamente factores genéticos y/o ambientales presentes en esa población desde una edad muy temprana²³. A estos pacientes, posteriormente, se les podrían añadir otros factores como edad, colesterol sérico, hábito tabáquico, alcohol, diabetes, hiperuricemia, remodelación y rigidez vascular, hipertrofia ventricular izquierda, etc. Algunas de ellas, de enorme peso pronóstico en la mortalidad cardiovascular, y por todas las causas, destacando en los ensayos más recientes la edad, la frecuencia cardíaca basal, y el tabaquismo. Otras, como por ejemplo las manifestaciones cardíacas de hipertrofia, no solo añaden un pronóstico ominoso cardiovascular, sino que *preceden y predicen* la hipertensión²⁴.

Siendo de mayor peso predictor de daño cardiovascular y renal, la elevación y control inadecuado de cifras de presión arterial sistólica, sobre las diastólicas, es lógico debatir, que el paciente con vasos más rígidos, es portador de mayor daño vascular sistémico^{25,26}. La hipertensión sistólica aislada aumenta su prevalencia con la edad, siendo en el estudio «SHEP» del 11,7% en los mayores de 60 años y se incrementa paralelamente a la declinación de la función renal²⁷. Independientemente de que los demás factores conocidos (incluyendo la dislipemia, la diabetes, la resistencia a la insulina³⁰ etc.), son también causantes de daños que generan arteriosclerosis, que inducen rigidez arterial, y falta de «compliance» arterial²⁸⁻³⁰. Y ésta rigidez arterial es más prevalente entre pacientes que ya tienen insuficiencia renal^{27,31,43}. La hipertensión sistólica aislada y la presión del pulso, presentes en la misma situación, son un factor de riesgo independiente de daño cardiovascular y renal²⁷⁻³¹. Y ambas, la presión del pulso y la sistólica aislada, son potentes predictores de proteinuria y microalbuminuria^{27,32}. Ambas están unidas, al extremo que hoy se considera que es la presión del pulso, y no la sistólica aislada el verdadero factor de riesgo y marcador lesional cardiovascular y renal^{4,9}, incluso en pacientes mayores de 60 años^{28,32,33,36,38,42}.

Rigidez arterial

La rigidez de la pared arterial se correlaciona con la presión arterial sistólica en los animales de experimentación, pero los pocos estudios hechos en el ser humano indican que la presión sistólica se correlacionan con la inversa de la distensibilidad arterial²⁸⁻³³. La rigidez de la pared arterial también se correlaciona con la presión del pulso y la edad³⁸ que incluso ya ha demostrado ser un factor de riesgo cardiovascular en sujetos normotensos^{28,29,35,41}, y se especula sobre si son factores independientes de riesgo cardiovascular, o marcadores unos de otros^{36,42}. Para su estudio se usan, bien métodos de tonometría por aplanamiento, por medición de la velocidad de la onda del pulso, oscilatorios, o de capacitancia. La distensibilidad se determina como una función entre la capacitancia del sistema arterial, y la reflectancia u oscilación de la onda sistólica. Reflejando la primera la distensibilidad de grandes vasos y la segunda la de vasos pequeños. Cuando se estudia a una población de adolescentes normotensos, se observa que la disminución de distensibilidad arterial, «precede» la aparición de hipertensión⁴¹. Sin duda la rigidez de la presión arterial se correlaciona con la edad, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, y el hiperinsulinismo como expresión de resistencia a la insulina³⁸⁻⁴¹. Y muy especialmente, con la insuficiencia renal^{4,42}. De nuevo, el grupo de Safar opina que es la rigidez arterial y la presión del pulso, y no la sistólica aislada el auténtico factor de riesgo, especialmente en sujetos de más de 60 años^{33,38,42}.

Frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca elevada se correlaciona con la mortalidad cardiovascular, y con la mortalidad total por todas las causas, incluyendo el cáncer, y la insuficiencia renal, tanto en pacientes hipertensos como en sujetos normotensos⁴³⁻⁴⁷. Y en ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular, marca la mortalidad precoz del fumador por todas las causas^{48,49}, y predice la mortalidad cardíaca por enfermedad isquémica independientemente de la severidad constatada de la patología coronaria por otros procedimientos⁵⁰. Su marcación comienza en los sujetos sanos cuando se les estudia la recuperación de la frecuencia cardíaca tras ejercicio⁵¹. Se correlaciona con la edad, la presión arterial, la obesidad, los niveles plasmáticos de leptina⁵², y la resistencia a la insulina⁵³. Todo ello bajo el denominador común de una hiperactividad crónica del sistema simpático⁵⁴. Lo que explica que la variabilidad del

pulso, puede ser también un marcador de actividad simpática y factor de riesgo. El análisis fractal de la variabilidad del pulso es predictor de muerte súbita en pacientes de más de 60 años⁵⁵.

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos, y los «emergentes», se asocian, se potencian, y están presentes, o son co-protagonistas del deterioro cardiovascular y de la función renal en la hipertensión. Sin embargo, a pesar de éstas asociaciones, en tan sólo aproximadamente el 60% de pacientes hipertensos esenciales es posible demostrar la existencia del «nexo» de resistencia a la insulina^{56,57}. Lo que sí es evidente es que en estos pacientes, dicho estado de resistencia a la insulina, se acompaña de dislipoproteinemia, hipercoagulabilidad⁵⁸, sal sensibilidad, disfunción endotelial, y frecuentemente de microalbuminuria, o proteinuria. Por lo que se ha propuesto que sería diagnóstico de resistencia a la insulina en el hipertenso, el test de intolerancia a la glucosa, o la diabetes, o los niveles elevados de triglicéridos, y/o bajos de HDL colesterol, acompañados de los factores comentados⁵⁹. Y casi patognómico, el sobrepeso asociado.

SOBREPESO, OBESIDAD, RESISTENCIA A LA INSULINA Y LÍPIDOS: SÍNDROME METABÓLICO

Observaciones múltiples en la literatura médica mundial están acordes con el hecho de que el peso corporal está fuerte y directamente relacionado con las cifras de presión arterial en la edad adulta. También es el más fuerte predictor de diabetes y de otros factores de riesgo cardiovascular para un mismo grupo de edad^{18-21,23,60}. La obesidad infantil (a partir de los 6 años), parece ser un predictor de la hipertensión adulta⁶¹, y de resistencia a la insulina⁶². Mientras que el peso elevado en el nacimiento se correlaciona inversamente con la probabilidad de llegar a ser hipertenso⁶³. Siendo el bajo peso al nacimiento predictor de hipertensión, resistencia a la insulina y diabetes, quizá a través del nexo común de la resistencia a la insulina y la disminución de la masa de nefronas funcionantes^{64,65}. En la actualidad hay indicios de que una disminución de masa corporal en el nacimiento, condicionaría menor masa renal funcional, y menor capacidad renal de regular la sal, la presión y el volumen de los líquidos corporales, lo que podría condicionar modificación de regulación de actividad simpática y producción inadecuada de Angio II, e hiperfiltración⁶⁵. En el estudio Framingham⁶⁶ existe una relación del peso o masa corporal, con la prevalencia de hipertensión. En hombres y en mujeres, y en relación con la edad. Dividiendo los pacientes en tres décadas (30-39, 40-

49, 50-59 años) se manifiesta que dicha prevalencia es proporcional al sobrepeso. Y los contribuidores al exceso de riesgo de muerte cardiovascular fueron, y con mayor peso o potencia que la hipertensión, la edad y el sobrepeso. Siendo el alcohol asociado con la morbimortalidad en el sexo femenino, y los triglicéridos más prevalentes en el sexo masculino, acompañando a ambos y en ambos sexos la dislipoproteinemia⁶⁷. La obesidad induce elevación del colesterol total y del LDL colesterol, así como disminución del HDL colesterol, e incrementa los niveles de ácido úrico⁶⁸. Lo que confirma la asociación a otros marcadores y factores de riesgo cardiovascular y renal. Y en la búsqueda del nexo de unión entre obesidad-hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular, emerge de manera cada vez más evidente la resistencia a la insulina^{60,69}. Al extremo que la distribución «androide», y no «ginoide» de la grasa corporal, propia del llamado «síndrome X», es predictora de diabetes, dislipemia, y mayor morbi-mortalidad. Así como es también predictora de la disfunción endotelial asociada a la obesidad, incluso entre parientes en primer grado, normotensos, de pacientes diabéticos tipo no insulín-dependiente⁷⁰. No obstante, la obesidad no siempre se acompaña de resistencia a la insulina, y es por sí misma y de forma independiente, un factor mayor de morbi-mortalidad cardiovascular⁶⁶. Los factores de riesgo cardiovascular están «acumulados» en los pacientes obesos, o diabéticos o hipertensos que padecen signos de disfunción endotelial⁷¹.

La obesidad es en Estados Unidos un grave problema sanitario epidémico, llegándose a constatar en la población como obesos el 55% de mujeres y el 65% de hombres, llegando sus consecuencias a causar un coste sanitario superior a 68 «billones americanos» (millardos), de dólares en 1991, que ha continuado creciendo⁷². En España las proporciones son menores, pero muy elevadas y progresando imparablemente, y con mayor rapidez que la prevalencia de pacientes en insuficiencia renal terminal, que a su vez continúa en progreso asimismo⁷³.

La relación sobrepeso-hipertensión es reversible con la pérdida de masa corporal. En la Fase 1 del «Trials of Hypertension Prevention» la presión arterial se modificó con la modificación del peso, del índice de Quetelet y de otras medidas de grasa corporal. La pérdida de peso modifica también otros factores asociados como la dislipemia y la hiperuricemia, y la sal sensibilidad^{74,75}.

Ya que el sobrepeso y la obesidad «centrípetas» se relacionan con la resistencia a la insulina (y por ello con el hiperinsulinismo reactivo), hoy queda bien demostrado que existen nexos fisiopatológicos comunes entre la hipertensión, la obesidad y otros fac-

tores de riesgo, y éstos son dentro de la evidencia que poseemos, la resistencia a la insulina y el mal manejo renal de la sal y el volumen, siempre mediados por una activación inadecuada del simpático, y sustentado quizá, sobre una base genética compleja, y como tal, predeterminada. Los métodos de medida de actividad del sistema nervioso simpático directas e indirectas, sugieren que su nivel de actividad es más alta en obesos^{76,77}. La alta ingesta calórica incrementa el «turnover» de epinefrina^{76,78}, tienen actividad simpática sobre la fibra muscular lisa incrementada, y la pérdida de peso la reduce^{74,78}. La actividad simpática sobre la vasculatura renal está incrementada^{79,80}, y por otro lado, el bloqueo simpático controla las cifras tensionales, más en obesos que en sujetos con masa corporal adecuada⁸¹. Los riñones con simpático intacto retienen más del doble del sodio administrado, comparados con los riñones denervados estudiados en animales de experimentación hechos obesos con dieta grasa. Lo que induce a demostrar su papel en el ser humano obeso^{79,80}.

Pero la responsabilidad de la situación de vasoconstricción periférica y renal, no sería de los niveles circulantes de insulina, ya que en estas circunstancias su perfusión causa vasodilatación. Sino sería el «complejo fisiopatológico» de la resistencia insulínica⁸¹. De tal forma que no se ha encontrado una causa fisiopatológica clara de la situación, descartándose la hiperleptinemia⁸², los ácidos grasos, los neuropéptidos, y los receptores de la melanocortina⁸³, fundamentalmente por falta de evidencias suficientes. Y éstas sólo se encuentran en relación entre la obesidad y la hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{84,90}.

El origen y la fisiopatología del síndrome es compleja, pero desde luego el hiperinsulinismo es «reactivo», como un epifenómeno marcador de lo que es la resistencia a la insulina⁸¹. Y hay grupos étnicos especiales donde las correlaciones de factores de riesgo y la resistencia a la insulina no se reproducen «al modo occidental»⁸⁵.

Así, los mecanismos de la relación «obesidad-hipertensión», incluirían la mediación, al menos en parte, del aumento de la ingesta oral del volumen de sal dietético, y una incapacidad renal de regular la excreción de sal. Estudios comparando adolescentes no obesos y obesos se observa en éstos últimos que su capacidad de regular la presión arterial depende de la sal dietética administrada. Es decir, son «sal sensibles». Por otro lado, dichos adolescentes obesos que accedieron a (y consiguieron) perder peso, regularon sus cifras de presión arterial independientemente de la dieta que se les suministrara. Es decir, se transformaron en «sal resistentes»⁷⁵.

Se estudió en adolescentes normotensos descendientes de hipertensos, su capacidad de excreción de sal, antes y después del «stress» provocado por una tarea intelectual competitiva en un tiempo mínimo. El grupo de «alto riesgo» de tener hipertensión, sólo consiguió de forma significativa excretar menos sal. Hasta un 27% menos que el grupo de «bajo riesgo». La sal sensibilidad incrementa el riesgo de afectación renal y cardiovascular y probablemente están en relación con la hipertrofia glomerular inducida y la hiperfiltración.

La obesidad induce experimental y clínicamente hipertrofia e hiperfiltración glomerular, disminución de la reserva funcional renal, y sal sensibilidad, todo ello asociado a la resistencia a la insulina^{86,164,166}.

La obesidad se asocia con mayores niveles de angiotensinógeno, niveles de aldosterona y actividad de renina, así como un incremento tisular de enzima de conversión de la angio II⁸⁷⁻⁸⁹. El angiotensinógeno está incrementado por la dieta rica en grasa, los niveles de insulina, y los ácidos grasos⁹⁰⁻⁹². Por otro lado, los adipocitos están capacitados para generar angiotensinógeno, catepsinas D y G, y enzima convertidora, con lo que están plenamente dotados para generar angiotensina II independientemente de la renina, e inducir respuestas mitogénicas^{91,93}, especialmente a nivel tisular, autocrino o paracrino. A su vez, los niveles elevados de angio II, contribuyen a la disminución de la eficacia de la insulina circulante en su acción sobre los ácidos grasos no esterificados (AGNE), y los niveles elevados de enzima de conversión ayudan a la degradación acelerada de la angiotensina 1-7, de efectos no mitógenos miorelajantes, y otros opuestos a la acción de la angio II⁹⁴.

La obesidad induce microproteinuria y proteinuria, a través de las modificaciones renales dinámicas comentadas⁶⁵, y por la hiperproducción endógena de glucagón¹⁶⁶, hiperinsulinismo, otras anomalías energético-metabólicas, y de hiperactividad simpática^{69,76,77}, que pueden jugar un papel en la etiología del síndrome nefrótico en obesidades extremas^{95,96}. La presencia de excreción de proteínas en orina ensombrece el pronóstico vital del paciente^{165,166}, al ser la misma uno de los predictores más potentes de morbi-mortalidad cardiovascular y renal⁹⁷.

La obesidad experimentalmente inducida por administración de HGH o con factor de crecimiento similar a la insulina-factor 1, así como la dieta hipersalina, y la dieta hiperproteica, son conocidos inductores de crecimiento renal en forma de hipertrofia glomerular, y a largo plazo o en situaciones extremas o combinadas, causa de glomerulosclerosis focales y segmentarias, similares a las encontradas en la clínica en pacientes con obesidad y/o síndrome de apnea del sueño⁹⁵. La presencia del incremento del

factor de crecimiento-1, similar a la insulina (IGF-1) en la obesidad, la resistencia a la insulina, y la diabetes, y el hallazgo de estar alterado en todas las situaciones de progresión de daño renal y glomerular, que incluyen la obesidad y la nefropatía diabética⁹⁹⁻¹⁰², hace que se haya propuesto como *marcador de la resistencia a la insulina y factor de riesgo mayor*¹⁰⁴, y *predictor de disfunción endotelial*¹⁶⁷. El aumento de los niveles en la obesidad androide del inhibidor 1 del activador del plasminógeno, se explica por la acción del metabolismo especial de los ácidos grasos, pero es un coadyuvante mayor de la progresión de la glomerulosclerosis¹⁰⁵, por lo que es considerado en el momento actual factor de riesgo renal y cardiovascular «emergente».

Toda situación de proliferación glomerular induce un aumento de la apoptosis, que dirige a la remodelación o a la esclerosis¹⁰⁶. Y hay sobre-expresión de Endotelinas 1 y 2, que a su vez interactúan con otros factores de crecimiento (EGF, TGF-alfa, TGF-beta, PDGF), e inducen expresión de *c-fos*, *c-myc*, y *fra-1* y reactivamente obligan a una sobreproducción endotelial de óxido nítrico y otras sustancias vasoactivas, incluyendo Angiotensina II, que inducen hipertensión intraglomerular, tendentes a mantener la hemodinámica, la filtración, y la capacidad de excretar sal¹⁰⁷. Aún a costa de la progresión hacia la insuficiencia renal¹⁰⁸.

Ácidos grasos

La obesidad abdominal está unida al aumento de los AGNE, y de su metabolismo, influyendo en ello la acción comentada de resistencia a la insulina en presencia de niveles elevados de Angio II. Y de hecho la movilización de la masa visceral grasa es en estos casos muy activa, con lipólisis y rápida reesterificación de los triglicéridos¹⁰⁹. Los AGNE disminuyen la captación por el hígado de glucosa inducida por insulina¹¹⁰, incrementan la glucogenólisis, la síntesis de LDL (la hace sumamente tóxica su oxidación por la elevada producción de superóxidos generados por la Angio II tisular) y apolipoproteína B¹¹¹⁻¹¹³, y disminuye la captación de glucosa mediada por insulina del músculo esquelético¹¹⁴, con la inducción de diabetes.

En adición, los AGNE incrementan el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), factor pro-trombótico, que es considerado como *factor de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular y renal emergente*¹¹⁴⁻¹¹⁶. De hecho es un promotor evidenciado de glomerulosclerosis¹¹⁶. Como otro factor lesional sistémico y renal está el incremento de los niveles circulantes de fibrinógeno inducidos por la resis-

tenencia a la insulina, y el estado de hipercoagulabilidad resultante¹⁰⁶. Niveles de fibrinógeno confirmados también como factor de riesgo cardiovascular independiente, y tan potente como la dislipoproteinemia, en la predicción del daño renal y cardiovascular, según ensayos epidemiológicos de gran número de población y duración¹⁰⁷.

Los sujetos resistentes a la insulina en su acción sobre la glucosa (medidos por «clamp euglicémico»), evidencian como hemos comentado, también resistencia a la insulina en la acción de la misma sobre los AGNE. Los obesos tienen cifras de presión arterial más elevadas sean hipertensos o no. Y sus cifras de presión arterial se correlacionan más directamente con la incapacidad de la insulina de suprimir la anomalía en los AGNE, que sobre el metabolismo hidrocarbonado¹⁰⁸. En el estudio «Paris Prospective Study», se demuestra que los valores de AGNE en ayunas y postsobrecarga oral de glucosa se correlacionan directa y más estrechamente con la hipertensión que el resto de parámetros metabólicos¹⁰⁸.

Los ácidos grasos insaturados «cis», incluyendo el oleico y el linoleico incrementan la proteína-kinasa c, (PKC), en sus formas típicas y atípicas, y la PKC induce disfunción endotelial¹¹⁰, aumento del tono vascular, e incremento de la proliferación de la muscular lisa vascular¹¹¹⁻¹¹². Los antioxidantes naturales, como el glutatión reducido, disminuyen la actividad de la PKC¹¹⁵.

Dislipoproteinemia

Aparte del riesgo de enfermedad cardíaca, o cerebrovascular, con frecuencia no se valora la acción deletérea renal del complejo de las lipoproteínas. Enfermedades glomerulares no inmunes (y también las mediadas inmunológicamente), están asociadas con un flujo aumentado de lipoproteínas en el mesangio. Incluyendo las VLDL, las LDL y las HDL-colesterol^{116,117}. La proliferación mesangial reactiva, la proliferación de macrófagos activados, y la sobreproducción de matriz mesangial y de membrana basal, se combinan para llegar a la glomerulosclerosis. De 631 pacientes estudiados con afectación y proteinuria glomerular de distintas etiologías, el 70% mostraron depósitos de apolipoproteínas B (LDL y VLDL), de apolipoproteína (a), y de lipoproteína (a), (Lp.a), esta última factor de riesgo *emergente*, que ha demostrado ser potente e independiente como factor de riesgo de arteriosclerosis, cardiopatía isquémica, y trombogénico a través de la inhibición competitiva de la síntesis de plasmina, y asociándose a otros¹¹⁸⁻¹¹⁹.

Los receptores mesangiales de lipoproteínas se estimulan y promueven proliferación mesangial, síntesis de los protooncogenes *c-fos* y *c-jun*, que son factores de transcripción de proliferación e hipertrofia¹²⁰⁻¹²². Por otra parte las LDL promueven la síntesis de fibronectina y otras moléculas proteicas quimioattractas de macrófagos¹²³. Estos producen superóxidos, oxidan las LDL, que se transforman en citotóxicas especialmente activas en el mesangio¹²⁴, y conducen a la glomerulosclerosis.

En las situaciones de microalbuminuria y proteinuria, hay un aporte al túbulo de ácidos grasos adsorbidos en la albúmina filtrada¹²⁵, y es susceptible de toxicidad tubular a largo plazo, ya que el túbulo se defiende relativamente de las inducciones inflamatorias y funcionales de la sobrecarga de los ácidos grasos¹²⁶. Pero el mantenimiento de estos mecanismos defensivos y citoprotectores, pueden inducir a largo plazo hipoxia tubular o necrosis celular¹²⁷. Por otro lado las células tubulares proximales humanas son capaces de internalizar LDL y HDL, y de hecho parecen intervenir activamente en el metabolismo tubular, pero las LDL, estando oxidadas, pueden causar daño celular¹²⁸, y ayudan a la pérdida funcional de nefronas, con lo que ello induce^{116,127}.

EDAD

La edad es el factor de muerte cardiovascular y de muerte por todas las causas no modificable, más obvio y evidenciado en todos los estudios epidemiológicos, y de seguimiento de cohortes de población con diversas características clínicas. Estudios diseñados y efectuados para intentar evidenciar los más diversos factores de riesgo cardiovascular y total. Se asocia a todos, y conforme progresa los hace, en general, más prevalentes, conservando las características epidemiológicas propias de cada uno¹²⁹⁻¹³¹. Con la edad, aumenta la probabilidad de dislipemia, sobrepeso, hipertensión, diabetes, de disfunción renal y dificultad del manejo de la sal. Y de actividad simpática y de resistencia a la insulina^{154,155}. Siendo especialmente significativo el aumento involutivo de forma brusca, y no proporcional al aumento de edad, de la fuerza y prevalencia de estos factores de riesgo, que se da en la mujer tras la menopausia¹³². Con la edad, en suma, se incrementa la actividad simpática y se disminuyen la sensibilidad de barorreceptores, de receptores de insulina, y de la capacidad de respuesta reguladora de los sistemas¹³¹. Se incrementan la presión arterial sistólica, y todos los marcadores de la arteriosclerosis y la rigidez arterial y la presión del pulso^{38,42}. Y otros

muchos efectos metabólicos, involutivos, apoptóticos, de ineficaz remodelación tras la lesión, e inmunológicos, que no son de tratar aquí.

En el riñón, el envejecimiento biológico induce cambios renales estructurales y funcionales involutivos, que comienzan, no más tarde de los 25 años^{132,138,139}. La masa renal se reduce, disminuye el número de glomérulos a costa de aumentar los glomérulos obsoletos, y por lo tanto de disminuir el número de nefronas funcionantes y filtrantes. Los glomérulos restantes presentan disminución de la lobulación capilar, incremento del grosor de las membranas basales, y de la matriz mesangial, con aparición de depósitos hialinos, con escasa respuesta celular. A nivel túbulointersticial, la fibrosis es aparente con activación de fibroblastos y fenómenos apoptóticos. Los vasos muestran engrosamientos de la pared y las membranas basales, con lesiones escleróticas y fenómenos isquémicos progresivos. Hay redistribución de flujo sanguíneo hacia la médula y la irrigación se redistribuye a partir fundamentalmente a través de las arteriolas rectas, que son las que no disminuyen su número con la edad. Cualquier factor de riesgo renal y cardiovascular asociado (lípidos, hipertensión, proteinuria, etc.), añaden su cuota y peculiar manera lesional, que acelera y modifica los cambios estructurales involutivos¹³³⁻¹³⁴, y la progresión hacia la insuficiencia renal.

Todos estos cambios se acompañan de modificaciones funcionales, siendo la más evidente el descenso del flujo plasmático renal, especialmente cortical^{135,136}, no sólo por disminución del gasto cardíaco, sino también por disminución de la fracción renal del gasto cardíaco ya disminuido^{135,137}. El filtrado glomerular se mantiene (si no hay enfermedad o lesión renal), a base de incrementar la fracción de filtración, lo que se consigue a base de incremento de los niveles de constricción de «eferentes», y de dilatación «aferente», comprobándose por la incapacidad de vasodilatación renal tras la sobrecarga proteica o la administración de pirógenos. Efectivamente, en el adulto joven la sobrecarga proteica produce un incremento del flujo plasmático renal y un incremento de filtrado glomerular paralelo, sin prácticamente modificación de la fracción de filtración^{138,139}. En el anciano (no hipertenso), se produce un incremento más reducido del filtrado a base de la fracción de filtración, ya que el flujo plasmático renal no se modifica^{138-140,142,143,145,146}. Similares modificaciones funcionales se encuentran precozmente en el hipertenso de cualquier edad¹⁴¹. Aunque probablemente en el anciano hay mecanismos similares a los inducidos por la hipertensión, también los hay diferentes como son los altos niveles plasmáticos de factores natriuréticos atriales, quizá compensadores de déficits de eficacia

de los mecanismos «clásicos» de regulación circulatoria o natriurética¹⁴⁴, y de defectos existentes con el envejecimiento en la cadena de señales celulares «post-cGMP»¹⁴⁵. Y es también por ello que tienen la «reserva funcional renal» disminuida, y están en hiperfiltración con lo que significa de mal pronóstico para la supervivencia de los glomérulos residuales, y para la aparición de proteinuria o microproteinuria, como marcadores y factores del daño renal, y endotelial, que son más prevalentes entre los ancianos, y más con los factores de riesgo asociados en ésta fase de la vida. Que son los que agravan la progresión hacia la insuficiencia renal terminal, acompañándose de marcadores de riesgo cardiovascular de primer orden y de mortalidad por otras causas.

Esta incapacidad de incremento de filtración y de carga filtrada, asociada a la disminución de la capacidad del manejo de la segunda, inducida por el defecto metabólico tubular y descenso de actividad enzimática de transporte tubular, hace que el anciano tenga incapacidad progresiva y lineal de manejar la sobrecarga oral de sal¹³⁴. Tanto por exceso como por defecto, ya que tiene dificultad de ahorrar sal. Es por ello, que sean hipertensos o no, son sal sensibles^{146,150}, y tienen alterada la regulación y la respuesta del sistema renina-angio-aldosterona¹⁴⁷, e incrementan la natriuresis tras la sobrecarga de sal por la noche¹⁴⁶, lo que explicaría el alto porcentaje de sujetos sin descenso nocturno fisiológico de la presión arterial («non dipper»), que se da entre los ancianos, independientemente de otras posibles condiciones, como la hiperactividad simpática y la vasoconstricción renal diurna. Sal-sensibilidad^{149,150}, estado «non dipper» y proteinuria^{28,32,176,213,219}, situaciones reconocidas como marcadores y factores de riesgo renal y cardiovascular asociados, que habitualmente reunidos por la resistencia a la insulina propia de la situación, multiplican el riesgo¹³⁰.

La edad es un factor de riesgo mayor, no modificable, de daño renal. Y se asocia a otros que aparecen progresivamente en la involución, que favorecen esta epidemia del siglo XXI¹⁷, y ésta situación de catástrofe³¹⁵ para la que el grupo de Ritz ha descrito la concentración de cistatina C sérica, como un «marcador de insuficiencia renal terminal en el riñón involucionado del paciente senil» a comienzos del presente año³¹⁸.

SAL SENSIBILIDAD

La sal sensibilidad se define como la modificación de las cifras de presión arterial tras una sobrecarga oral o intravenosa de sal, o bien, de su restricción. Es decir, la incapacidad del sujeto para modificar

el manejo de la sobrecarga/restricción de sal, sin modificar la cifra de presión arterial. O lo que es lo mismo, incapacidad de excreción de sal manteniendo una cifra «presión-natriuresis» fisiológica, para el rango de sobrecarga de sal¹⁴⁸. Fue descrita inicialmente en hipertensos en los que se conseguían controlar sus cifras tensionales con la dieta pobre en sal, y que habitualmente tenían «hipertensión renina baja». Epidemiológicamente hoy sabemos que hay sujetos sal sensibles normotensos (hasta un 15% descritos en la población), hecho que también está en relación con la insulín-resistencia^{163,165}. Pero la proporción mayor de sujetos sal sensibles se encuentran entre los hipertensos, oscilando del 40 al 60% según autores¹⁴⁹. Pero las proporciones son más altas si se estudian poblaciones de diabéticos, afro-americanos, obesos, o ancianos. Y también más aún, si hay afectación renal¹⁵⁰. Situaciones éstas que se acompañan siempre de una reserva funcional renal disminuida, e hiperfiltración. Además de especiales indicios de activación del simpático¹⁵¹⁻¹⁵³, resistencia a la insulina^{154-157,162}, y respuesta mal «modulada» del sistema renina-angio II-aldosterona, a la depleción de sal, o a su sobrecarga. Es significativo que los afro-americanos son más sal sensibles, y tienen una mayor predisposición a la hipertensión y la diabetes, habiéndose demostrado que la media de peso al nacer es inferior al resto de la población, tienen más tendencia a la obesidad y a la resistencia a la insulina y son hipertensos «renina baja». El grupo de Hollemberg liga el riesgo cardiovascular a la resistencia a la insulina y a la «no modulación» del sistema renina-angio II-aldosterona, tras la sobrecarga o restricción de sal¹⁵⁸. Y el grupo de Guyton¹⁵⁹, encontró relación de la situación de «renina baja-no estimulable» de los sujetos sal sensibles, con una hiperreabsorción tubular distal de sodio inducida. Lo que produce una expansión de volumen, frenación inadecuada de la génesis de angio II, e inducción de hiperfiltración. Sin tener opción a poder aumentar la natriuresis mediante una disminución «adecuada» de angio II plasmática y tisular, y así obtener una mejor natriuresis tubular. Por ello el aumento de la misma tras la sobrecarga de sal, sólo puede llevarse a cabo por incremento de la carga filtrada por incremento de la presión de perfusión¹⁶⁴, sobre nefronas ya hiperfiltrantes.

En la hiperfiltración, induce «stress» dinámico en la pared vascular y el mesangio, y juegan un papel crítico la indemnidad funcional del endotelio, y la producción de auto/para hormonas vasoactivas, como el óxido nítrico, las prostaciclina, las kininas, la endotelina y la angio II tisulares¹⁵⁹. Raij¹⁶⁰, considera la sal sensibilidad un marcador del riesgo cardiovascular y renal en pacientes que tienen disfun-

ción endotelial, y otros autores demuestran la génesis acelerada de óxido nítrico renal en los pacientes sal sensibles, probablemente en respuesta al aumento de radicales libres derivados de la nueva situación hemodinámica y fisiopatológica renal¹⁶¹. Sea como fuere, con la disrupción funcional endotelial-vascular, comienza la proliferación e hipertrofia propias de la nueva situación, que llevará, en plazo suficiente, a la glomérulo-esclerosis focal y segmentaria^{168, 169}.

Pera para llegar a ésta situación no es ajena la participación de la activación del sistema simpático, opinando Weir que el origen de la sal sensibilidad puede ser una alteración hemodinámica renal con y/o por, activación neurohormonal simpática¹⁶⁴.

Se ha relacionado la presencia de sal sensibilidad a un polimorfismo de la alfa-aducina¹⁷⁰ proteína de membrana celular, que se ha querido ver implicada también en la prevalencia de la hipertensión¹⁷¹, a través de la disfunción en reabsorción y manejo tubular de la sal que se observa implicada en dicho polimorfismo¹⁷². Pero hay resultados muy contradictorios¹⁷³, y además el peso de la evidencia de otros factores fenotípicos es de más peso, e indicarían, si la hubiere, una situación poligénica compleja con interacción con los factores adquiridos.

Lo que sí se ha demostrado observacional, epidemiológicamente, y fuera de toda duda, es que la sal sensibilidad implica una morbi-mortalidad cardiovascular y renal incrementada cuando se compara dicha población con la «sal resistente»¹⁶². Y su relación con la resistencia a la insulina se demuestra hasta en sujetos sanos sal sensibles¹⁶⁵. Poniéndose de manifiesto que el hiperinsulinismo está presente antes de la hipertensión y la sal sensibilidad. Siendo abrumador el número de trabajos que se han publicado describiendo la asociación, y la prevalencia de microproteinuria y proteinuria en estos estados⁸⁶. Al extremo que la sal sensibilidad y la actividad renina-angio-aldosterona poco respondedora, se correlacionarían con el peso, y otros marcadores de obesidad de los pacientes masculinos, y serían marcador de resistencia a la insulina, siendo diferente la acción de la sobrecarga salina sobre la secreción de insulina, según el patrón de sal sensibilidad del sujeto¹⁷⁵. Tuvimos la oportunidad de estudiar en nuestra población asistida con hipertensión y déficit funcional renal entre el 60 y 80% del valor normal, la asociación del estado «non dipper», la sal sensibilidad, la disminución de la reserva funcional renal tras sobrecarga de L-Arginina, y el hiperinsulinismo. Y de comunicarlo a la Sociedad Americana de Hipertensión en 1997, encontrando que sólo con la dieta sin sal efectiva, y la sobrecarga de L-Arginina, se incrementaba la natriuresis fraccional relativa, disminuía la presión arterial

y se modificaba la situación de «non dipper». Otros autores han estudiado y confirmado parte de éstos hallazgos¹⁷⁶. Y otras asociaciones, como la ausencia del descenso nocturno de la presión arterial, la sal sensibilidad, la proteinuria, y el déficit de reserva funcional renal, que describimos en nuestra población, también han sido demostradas estar íntimamente relacionadas con la resistencia a la insulina¹⁷⁷, la disfunción endotelial¹⁶⁰, y el riesgo renal.

EXCRECIÓN ANORMAL DE PROTEÍNAS EN ORINA: PROTEINURIA Y MICROALBUMINURIA

Las proteínas circulantes acceden a las células renales tubulares principalmente mediante filtración glomerular. Dicha filtración depende del rango de filtrado glomerular, de la concentración de las proteínas en plasma, y del coeficiente de permeabilidad/selectividad, específica en el glomérulo para cada una de las proteínas, péptidos lineales, o proteo-hormonas¹⁷⁸. Dichos coeficientes están determinados en las proteínas de medio peso molecular fundamentalmente por el tamaño de la molécula, habitualmente superior a 0,5. La carga filtrada de éstas proteínas, proteo-hormonas y polipéptidos es varias veces superior a los niveles en plasma. Las proteínas de más peso molecular, cómo la albúmina y globulinas, tienen una filtración mínima comparada con sus concentraciones plasmáticas^{179, 180}. Las primeras son adsorbidas en el túbulo proximal por mecanismos endocíticos de gran capacidad y de poca afinidad. Es competitivo para las proteínas catiónicas, pero es selectivo, en lo que depende de la naturaleza de la proteína. Se catabolizan a aminoácidos, en los endolisosomas en minutos, o en días, según la naturaleza de la proteína absorbida. Dicho proceso depende también de la facilidad de hidrólisis de las distintas proteínas, ya que las más difíciles de hidrolizar, pueden saturar horas el mecanismo¹⁸¹. El pH lisosomal y su modificación influye grandemente en la velocidad catabólica. Los aminoácidos pasan a la circulación^{182, 183}. Péptidos como la angio II y la bradikina se hidrolizan directamente en el borde en cepillo de la célula tubular^{184, 185}. Algunas proteo-hormonas se hidrolizan en el borde contraluminal, o en la región peritubular, a complejos péptidos que, activos o no, se vuelven a filtrar para su hidrólisis y adsorción. Otras proteo-hormonas como los péptidos natriuréticos, atriales o no, (ANP, DNP, RNP, BNP, melanóforos, intestinales, etc.)¹⁸⁶, tienen sus propios receptores específicos, aunque algunos compiten entre ellos, o con los receptores del péptido genéticamente relacionado con la calcitonina.

La proteinuria precede y anuncia la glomerulosclerosis. Y predice la evolución del deterioro funcional renal en los no diabéticos¹⁸⁷. El grupo de Yoshioka demostró la importancia de los cambios estructurales y funcionales del glomérulo y su membrana, previos y necesarios para modificar el coeficiente de «permeabilidad-selectividad» para proteínas normalmente ausentes de la orina¹⁸⁸.

La proteinuria induce proliferación y deposición de matriz mesangial, aumento del volumen glomerular, obstrucción de capilares, isquemia post-capilar, incremento de angio II tisular^{190,191,193,194}, aumento de deposición y captación de LDL oxidada¹⁹², incremento de endotelina vascular, y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, producción de citokinas y productos inflamatorios, que conducen a la esclerosis^{189,190,195,196}.

La proteinuria a nivel tubular produce genéricamente aumento de demanda de catabolización e hidrólisis, ruptura lisosomal, producción de factores de crecimiento, de la activación del complemento, hipertrofia celular tubular con vacuolización, y aumento de amoniaco tubular¹⁹⁵⁻¹⁹⁷. Específicamente la albuminuria y microalbuminuria producen incrementos de quimioattractantes lipídicos y proteicos. Pero sorprenden los pocos datos hallados de toxicidad renal, que justificarían el poco deterioro existente en el síndrome nefrótico por lesiones mínimas, (incluso en ocasiones de proteinurias muy resistentes y prolongadas), pero no explicaría la relación de aceleración lesional en otras glomerulopatías, en la diabetes y en la hipertensión. La filtración de exceso de citokinas y factores de crecimiento circulantes causarían mayor concentración y producción de las mismas intrarrenales, proliferación celular y aumento de matriz extracelular y fibrosis. La filtración de lipoproteínas estimularían la producción de endotelinas vasoactivas, radicales libres, y el complemento, y la inflamación túbulo-intersticial, como ejemplos más destacados¹⁹⁸⁻²⁰¹.

La proteinuria es uno de los factores de riesgo cardiovascular y de muerte por otras causas más potentes que se han descrito en los últimos ensayos epidemiológicos llevados a cabo. Es elemento indispensable en la estratificación del riesgo cardiovascular y para fijar los objetivos de tratamiento de hipertensión, dislipemias, sobrepeso, etc. En estos ensayos la proteinuria fue el predictor más potente de cardiopatía isquémica, y se ha descrito²⁰², en el que los pacientes proteinúricos tiene multiplicado por 6 el riesgo de muerte de infarto de miocardio. Probablemente, por su asociación en todas las situaciones clínicas con otros muchos factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, diabetes, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda,

nefropatía, sal sensibilidad, dislipemia, sobre todo en situaciones de deterioro renal en situaciones de hiperfiltración (diabetes, reducción de masa renal funcionante)^{203,204}, y, con o sin, manifestaciones de resistencia a la insulina. Quizá como nexo común de la disfunción endotelial inducida. Todo ello la ha transformado en uno de los marcadores más fidedignos de disfunción renal y daño endotelial sistémico²⁰⁵.

El término de microproteinuria fue acuñado por Parving en 1974²⁰⁶ al demostrar que los pacientes hipertensos, excretaban una cantidad de albúmina en orina superior al resto de la población, y siempre por debajo de los valores de proteinuria habitualmente empleados en la clínica. Se correlaciona con las cifras de presión arterial²⁰⁷ y desde hace más de diez años se tienen evidencias del marcador de daño cardiovascular y factor de daño renal y cardiovascular^{206,209,210}. El hecho era más evidente en diabéticos. La prevalencia y características de la microproteinuria en diabéticos y no diabéticos se han estudiado en el ensayo «HOPE»²²¹. Y así mismo se puso de manifiesto que podía estar presente en población no hipertensa²¹¹, siendo marcadores de la presencia de la misma la obesidad, la edad, y la dislipemia^{212,218}. Siendo predictor de mortalidad por todas las causas en pacientes ancianos²¹³. Y el más potente predictor de arteriosclerosis y cardiopatía isquémica.

La presencia de microalbuminuria en sujetos no diabéticos, se correlaciona con las cifras de presión arterial, la masa ventricular, la dislipemia, la masa corporal, y, como no, la resistencia a la insulina. Al igual que la hiperfiltración puede ser predictora de la microalbuminuria, ésta lo es de la proteinuria y ésta «heraldo de la glomerulosclerosis»^{313,314}. Por ello, es un predictor de enfermedad renal además de enfermedad cardiovascular^{212-215,217,218}. Y en estudios longitudinales demuestra ser un factor mayor de riesgo cardiovascular, y de muerte por otras causas^{209,213}. Por ello forma parte de la estratificación del riesgo en el tratamiento de la hipertensión y en la elección de fármacos de control de riesgo cardiovascular y renal.

Independientemente de ello, tras demostrar su valor predictor^{313,314} de proteinuria, y nefropatía diabética, es también indicador de hiperfiltración por otras causas, además de indicador de reserva funcional renal disminuida²¹⁷, y factor y marcador inicial de daño renal²¹⁶, y de nefrosclerosis. Siendo, como no, potente marcador así mismo de disfunción endotelial²⁰⁸, de sal sensibilidad²¹⁷, y de ausencia de descenso nocturno de la presión arterial^{219,220}. La importancia que la excreción inadecuada de proteínas en la orina tiene en el deterioro y morbi-mor-

talidad renal y sistémica, hacen imperativa una actuación preventiva y terapéutica en todas las situaciones clínicas en las que pueda estar y esté presente, en función del entorno etiológico, y situación clínica en la que aparezca²²².

Presentamos unos resultados nuestros de un trabajo prospectivo, observacional, controlado, de una cohorte de población asistida de 118 pacientes de edad comprendida entre 40 y 60 años, hipertensos con déficit de función renal medida por aclaramiento de creatinina, en 1997 en el «1.º Simposium Internacional Riñón e Hipertensión» organizado por el Hospital Gregorio Marañón, y posteriormente en 1998 comunicado y publicado por la «American Society of Hypertension», donde encontramos la acumulación de factores y marcadores de riesgo cardiovascular que se producen en éstos pacientes, en los que se estudiaron, la intolerancia a la glucosa, la presión del pulso, la elasticidad arterial indirecta medida por velocidad de la onda del pulso, el perfil lipoproteico, la dificultad para la excreción de sobrecarga salina como sal sensibilidad, la reserva funcional renal tras sobrecarga con L-Arginina, la proteinuria, la microalbuminuria, entre otros, cuando se comparaba con población hipertensa sin insuficiencia renal de la misma edad y grado de control de hipertensión. Se deduce el mal pronóstico cardiovascular del hipertenso con afectación renal, antes de comenzar a ser considerado paciente de «pre-diálisis». Especial relevancia tenía la disminución de la reserva funcional renal, la sal sensibilidad, y la proteinuria. La comparación indicaba que la acumulación de factores de riesgo y la insuficiencia renal, era marcador y factor de la «aceleración de la disfunción involutiva renal senil». Y justifica que la afirmación de Ritz de «situación catastrófica», del riesgo cardiovascular asociado a la insuficiencia renal^{232,314}.

INSUFICIENCIA RENAL

El hecho aparente de intentar explicar las evidencias que existen de que el mayor riesgo de llegar a insuficiencia renal terminal por afectación renal es, precisamente, tener algún grado de insuficiencia renal previamente, podría parecer simple, y quizá, vacuo. Coincidiendo con Luft en el primer año de éste siglo²³², los grandes ensayos muestran la evidencia, y confirman las grandes líneas terapéuticas basadas en la misma, pero «*las hipótesis vienen generalmente de los estudios observacionales*». Este pensamiento simple, fundamentando en que las hipótesis de trabajo para demostrar evidencias se basan inicialmente en la observación clínica, y en

las inferencias extraídas de la misma hasta la obvia, como expresó Albert Einstein en 1934, «La ciencia como un todo, no es más que un refinamiento del pensamiento del día a día». Tuvo la relación su primera prueba de evidencia en el estudio H.D.P.F²²³, donde en 10.940 participantes hipertensos con nivel de creatinina plasmática igual o superior a 2 mg/dL, y al menos 1,25 veces la que tenían al comienzo del ensayo, fueron seguidos durante 5 años, encontrándose fuerte relación con la presión arterial diastólica (la sistólica no se estudió), con la incidencia de insuficiencia renal terminal, y con la morbi-mortalidad por otras causas, fue significativamente superior en éste grupo, comparados con los restantes participantes, correlacionándose con más fuerza con el grado de control de las cifras tensionales. Lo que les sugería que un mejor control del nivel de presión arterial, especialmente en éstos pacientes, podría enlentecer la progresión hacia la necesidad de terapia renal sustitutiva vital, y la posibilidad de prolongar la supervivencia cardiovascular. El pronóstico sombrío de la hipertensión no controlada, se asociaba al sombrío pronóstico de padecer ya, insuficiencia renal²²⁴.

Pero el estudio emblemático fue el «megaensayo» HOT²²⁵, especialmente el sub-estudio «HOT-renal», donde se demuestra que las concentraciones elevadas de creatinina sérica se asocian a un aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular, y a una mayor probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares. Todo ello con suficiente peso como para poder obviar la dificultad de correlación del nivel de creatinina sérica con el grado de deterioro de función renal sin corregir por edad, masa muscular, etc. Y en ausencia de determinación de función renal por aclaramiento de creatinina, bien con diuresis recogida adecuadamente o por medios indirectos, como la fórmula de Cockcroft y Gault²²⁶. En resumen, según el ensayo, ser varón era significativo para el riesgo de eventos cardiovasculares, infarto de miocardio, y mortalidad cardiovascular. Aumentaba con la edad superior a 65 años, y todo ello se duplica si se es fumador, especialmente la mortalidad por todas las causas. La hipercolesterolemia era predictora de eventos cardíacos, enfermedad cardíaca isquémica y mortalidad cardiovascular. La insuficiencia renal, expresada como creatinina sérica, es el predictor más potente de mortalidad total y es predictora de enfermedad y muerte cardiovascular y de ictus apoplético²²⁷, y la disfunción renal es quizá, el más sensible «predictor de riesgo cardiovascular»²²⁸. Y no hay el beneficio añadido de la toma de aspirina²²⁹, beneficio que sí está presente en ensayos con pacientes sin afectación renal. También la insuficiencia renal es

sin duda predictora de aparición de disfunción cardíaca e hipertrofia ventricular²³⁰.

La enfermedad cardiovascular es la mayor causa de muerte en los pacientes con insuficiencia renal crónica, y los mismos son, en abrumadora mayoría hipertensos²³¹, tienen dislipemias adquiridas, con Lp(a) elevadas, hiperhomocisteinemia, «estrés» social y psicológico, disminución de actividad física, incremento de factores procoagulantes, sistema simpático activado, son sal sensibles, tienen hipertrofia ventricular, resistencia a la insulina, acumulan antagonistas de la síntesis de óxido nítrico en el plasma y «estrés» oxidativo. A ello se añade la facilidad de producir calcificaciones vasculares y de hiperparatiroidismo. Y si para aumentar el «acúmulo», los pacientes fuman, y las pacientes llegan a la menopausia, la situación cardiovascular llega a estar profundamente deteriorada^{167,232}, y coincidirá con los resultados de los estudios epidemiológicos.

No es de extrañar que los nefrólogos, destacando en el tiempo por los estudios de London y Safar^{4,42,233}, hayamos encontrado una muy estrecha relación entre la rigidez de la pared arterial y el grado de insuficiencia renal.

De tal manera, que nos encontramos al comienzo del tratamiento sustitutivo de la función renal, con un paciente que tiene una «*ruina endotelial sistémica*»^{71,160,232}, que en no pocos casos puede formar parte no solo de la etiología de su insuficiencia renal, sino también de la causa de sus futuras complicaciones y fallecimiento^{4,232-235}. Y quizá sea la etiología de la «situación catastrófica» de Ritz³¹⁴.

Hiperhomocisteinemia

Es un conocido factor de riesgo vascular puesto de manifiesto ante el elevado daño y mortalidad vascular de los pacientes que son homocigotos por déficit de la cistationina-beta-sintetasa²³⁷. En los pacientes con enfermedad coronaria tienen un aumento de 1,3 veces superior a la población²³⁸. El 18% de los pacientes con trombosis venosa tiene valores elevados, en las vasculopatías periféricas alcanzan valores de relación de 1,25 sobre la población. En el accidente vascular cerebral llega a 1,6, siendo en todos los casos significativa^{239,240}.

La hiperhomocisteinemia es prevalente en los déficit de vitaminas B-6, B-12, y ácido fólico. Así como en la insuficiencia renal. Su acción la ejecuta a través del daño endotelial, provocando el «estrés» oxidativo y la peroxidación lipídica, con lo que produce un fallo en la vasodilatación dependiente del endotelio y déficit de óxido nítrico funcional endotelial, que pone en marcha la activación de trom-

boxano B2 y otros factores plaquetarios, y los fenómenos proliferativos de muscular lisa, y activación de células con capacidad de generar fenómenos inflamatorios, fibrogénesis, y remodelamiento.

Todo ello agravado en el contexto de deterioro cardiovascular inducido por la insuficiencia renal, con el aumento circulante de endotelinas, y el acúmulo de inhibidor competitivo de óxido nítrico que tienen los pacientes en insuficiencia renal, y del incremento de reactantes inflamatorios, como la proteína C reactiva que se correlaciona con los niveles de homocisteína y que es predictora de daño y morbi-mortalidad cardiovascular^{234-236,241}. Además de la dislipemia, la hipertensión, la hiperuricemia, las calcificaciones, y la anemia inducidas por la insuficiencia renal, y por déficit de eritropoyetina y otras alteraciones hormonales, como el hiperparatiroidismo, y la acumulación plasmática de productos de desecho, y de macroproteínas, la disminución de la capacidad antioxidante, etc., que se dan en el estadio final pro-aterogénico de la disfunción renal. Ello lleva a un grupo de compañeros europeos (Locatelli, London, Wanner, Zocalli, y Martín Malo), a llamar la atención sobre la situación en la revista europea de nefrología, diálisis y trasplante²⁴¹, ante ésta ya comentada situación catastrófica, y conceptualmente intuida previamente, como «*ruina endotelial*». Que en ocasiones es causa o cooperante de la disfunción renal, y luego siempre agravada y/o producida por la misma insuficiencia renal.

Nuestra cohorte de población hipertensa con afectación renal, se encontraba velocidad de la onda del pulso acelerada, y una presión de la onda del pulso aumentada, con modificación del «Augmentation Index» medido por tonometría por aplanamiento, «como expresión del aumento de rigidez arterial en estos pacientes con factores de riesgo cardiovascular y renal acumulados». Hechos que han sido señalados y confirmados por el grupo de Safar y otros^{36,38,42}, lo que ayuda a explicar la prevalencia de muerte súbita, enfermedad cardíaca arrítmica, disfunción ventricular, enfermedad cardíaca isquémica, y otros eventos que hacen ascender la prevalencia de muerte cardiovascular 20 veces en comparación con el resto de la población de similar edad³⁸.

ÁCIDO ÚRICO

Sesenta años después de que Richard Bright relacionara la afectación renal, la hipertensión y la hipertrofia y fallo cardíaco, Davies relacionó en la gota, la hiperuricemia y las afectaciones renales y cardiovasculares, en la clínica²⁴². Sin embargo, en

el síndrome de Lesch-Nyham, en el que hay déficit de la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa, y por ello niveles de úrico plasmáticos y urinarios muy elevados, gota, y afectación neurológica, no se evidencian modificación de morbi-mortalidad cardiovascular²⁴³. Asimismo, en el estudio de Framingham, no se encontró relación como variable independiente de otros factores de riesgo en el análisis multivariante, del úrico elevado y el daño vascular²⁴⁴. Otros estudios que sí encontraron relación, no ajustaron los datos a los poderosos factores de riesgo acompañantes como masa corporal, fármacos, diabetes o daño cardiovascular y/o renal previos²⁴⁵⁻²⁴⁷. Ya que es obligado considerar que con la obesidad, consumo de alcohol, dieta rica en purinas, y ejercicio intenso (para sólo nombrar situaciones no patológicas), se eleva el úrico por sobreproducción. Y también que la excreción está disminuida en la hipertensión arterial, la insuficiencia renal, la diabetes, la cetoacidosis, la diabetes insípida, la toxemia gravídica, el síndrome de Bartter, y el consumo de alcohol, por nombrar situaciones muy relacionadas con el tema que nos ocupa.

Sin embargo, desde 1973 se relacionaba su asociación con patología y morbi-mortalidad cardiovascular aunque también se justificaba por la patología acompañante²⁴⁸⁻²⁵⁰. Y desde 1980 hay ensayos que delimitan al ácido úrico como marcador de enfermedad cardiovascular de forma significativa e independientemente de los factores de riesgo acompañantes, que podrían justificar el mismo, como la obesidad y la insuficiencia renal²⁵¹. Y desde 1966 está definida la relación úrico/hipertensión. Lo que indica el grado de polémica existente acerca del tema. Los diuréticos utilizados en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, también han aumentado la dificultad de definición de la hiperuricemia como marcador o factor de riesgo, curiosamente además, por el hecho de que la hiperuricemia asociada al diurético, disminuye la capacidad hipotensora del mismo y, probablemente la natriurética²⁵⁶⁻²⁵⁸.

En nuestro criterio es definidor el trabajo de Messerli, donde describe la relación del úrico con la hemodinámica intrarrenal, la hipertensión y los factores de riesgo cardiovascular²⁵³. La hiperuricemia se asocia con la vasoconstricción intrarrenal, y disminución de flujo plasmático, similar a la que se encuentra en la hipertensión en el riñón, y en vasos de otros órganos. E induce una menor excreción de úrico. Por otro lado, en los hipertensos la disminución de la excreción renal de úrico se correlaciona con la mayor reabsorción tubular de sodio²⁵⁴, y desplazamiento de la curva presión-natriuresis²⁵⁵. Que también se produce en todas las

situaciones que se acompañan de resistencia a la insulina (forma parte del síndrome metabólico), como de la obesidad, de sal sensibilidad, y de afectación túbulo-intersticial²⁵⁶. Curiosa es la situación clínica del fumador que disminuye o controla espontáneamente sus niveles de ácido úrico al cesar en su hábito³⁰³, como expresión clara de que al cesar la vasoconstricción intrarrenal crónica inducida por la droga, se «libera la uricosuria y se nivelan las cifras plasmáticas».

En un estudio efectuado en Finlandia sobre más de 1.045 sujetos, entre 40 y 59 años de edad, de ambos sexos y de ellos, 519 hipertensos, los únicos cuatro predictores independientes del síndrome metabólico fueron el índice de masa corporal, el colesterol, los niveles de gammaglutamiltranspeptidasa, y el ácido úrico.

La denominada nefro-angiosclerosis, se acompaña de la hiperuricemia, y probablemente ésta ayuda a su progresión o deterioro, y sucede dentro de la constelación ya comentada del síndrome metabólico, que acompaña a la resistencia a la insulina y demás factores de riesgo cardiovascular estudiados, entre otros, la hipertensión²⁵⁷. En la clínica, los factores y marcadores que componen la «constelación», se asocian, se potencian, y agravan la lesión renal y cardiovascular de tal forma que terminan siendo predictores de lo que generan o acompañan. En dicha acción deletérea, está presente y es actora, la hiperuricemia^{257,259-262}. De forma tan evidente, que autores como Alderman²⁶⁰ creen en la posibilidad del efecto beneficioso del tratamiento farmacológico de la hiperuricemia en pacientes con disfunción renal y alto riesgo cardiovascular, y demanda estudios prospectivos de intervención²⁵².

Expresión clara de coincidencia en lo que se afirma, es la reciente comunicación a la «American Society of Hypertension», del Hospital 12 de Octubre de Madrid, en lo que titulan de forma expresiva, «The predictive value of serum uric acid could be jeopardized by the predictive value of mild renal insufficiency», dentro de la opinión de los autores de que «la capacidad predictiva del ácido úrico puede ser parcialmente dependiente del hecho de que la hiperuricemia corre paralela con una función renal progresivamente deteriorada».

Evidentemente, esperar a la involución del sujeto, y a la aparición de la afectación de órgano diana renal, con el acúmulo de factores que se van produciendo a lo largo de su vida, para poder individualizar una etiología, o el peso nocivo de un factor, es tarea notablemente difícil.

Con estos hechos evidentes y reales, es de esperar que se superen polémicas, en muy contadas ocasiones academicistas, donde se suele exigir a un pro-

ceso deletéreo una etiología única, una histopatología definida y patognomónica, y una evolución y epifonías definidas y diferenciales de otros procesos. Valga la no bien delimitada nefro-angiosclerosis. Entre otros motivos, porque la involución del ser humano se acompaña de numerosos factores, cada vez más prevalentes (obesidad, hipertensión, hiperuricemia, dislipemia, proteinuria, fármacos terapéuticos agresivos, drogas nefrotóxicas, y más), que generan y acompañan la agresión, al extremo, que lo que vemos al final cuando el paciente consulta por afectación de «órgano diana», es la «mezcla de acciones deletéreas de dichos factores», que marcan su «historia lesional renal y cardiovascular en su involución». Y desde un punto de vista pragmático y preventivo, lo que nos interesaría, es conocer mejor la etiología y fisiopatología de la generación y mantenimiento de las situaciones para saber *qué tratar, cuándo tratar, cómo tratar y cómo prevenir*. Teniendo en cuenta que las medidas higiénico-dietéticas tienen acciones beneficiosas multifactoriales, y que los fármacos activos para un factor de riesgo, suelen tener acciones «pleiotrópicas» positivas sobre otros, no sospechadas²⁶³, los tratamientos preventivos deben jugar un papel superior al que tienen en la actualidad, para el tipo de paciente que tratamos los nefrólogos.

FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS ACTIVA Y VOLUNTARIAMENTE: TABAQUISMO Y ALCOHOL

Tabaquismo

No hay dudas de los efectos deletéreos del hábito de fumar para el ser humano. En 1930 se demostró que los mayores de 70 años fumadores tenían una supervivencia inferior a la de los no fumadores²⁶⁴. En 1940 se demostró que fumadores entre 40 y 59 años eran proclives a desarrollar enfermedad coronaria²⁶⁵. Hace medio siglo, se demostró en 187.783 hombres seguido durante 44 meses, que los fumadores tenían mayor mortalidad y se relacionaba con la clase y la cantidad de tabaco inhalado, con una alta prevalencia con diferencia del carcinoma bronquial, con respecto a otros tumores. Esta neoplasia era responsable del 27% de las muertes. Pero en el 52,1% de la mortalidad, la misma era debida a muerte cardiovascular^{266,267}. Muchos otros trabajos a lo largo de los años han confirmado y/o demostrado ser la causa de mortalidad total más importante de determinadas sociedades desarrolladas²⁶⁸ a través de su acción oncogénica, y por ser responsable de la aceleración del daño vascular a través de arteriosclerosis, produ-

ciendo infartos recurrentes y fatales, isquemia silente, reestenosis de angioplastias, obstrucción de «by-pass», muerte súbita, angor inestable, miocardiopatías, infartos cerebrales, hemorragias subaracnoideas, accidentes vasculares cerebrales silentes, aneurismas cerebrales y abdominales, hiperplasia arteriolar renal y estenosis de las mismas^{269,270}, aceleración de la arteriosclerosis y vasculopatías diabéticas, etc.²⁷¹⁻²⁷³.

Por su citotoxicidad, y porque produce incrementos de colesterol, LDL oxidada, triglicéridos, ácidos grasos, y disminución de HDL colesterol²⁷⁴⁻²⁷⁷, aumento de fibrinógeno^{278,279}, de la viscosidad sanguínea²⁸⁰, la agregación plaquetaria^{281,282}, la distensibilidad de células hemáticas, aumento de accidentes tromboembólicos en la toma de estrógenos, dificultad de control de presión arterial²⁸³, aumento de la rigidez de la pared arterial²⁸⁴, aumento de la presión del pulso (especialmente mientras se fuma), y de la frecuencia cardíaca basal²⁸⁵, y tras ejercicio, desarrollo de nefropatía isquémica^{269,270}, aceleración de la hipertensión y dificultad de control²⁸³, e incremento de la resistencia a la insulina, e hiperinsulinismo con intolerancia hidrocarbonada²⁸⁶, mayor prevalencia de proteinuria²⁸⁷, y de glomeruloesclerosis²⁸⁸ y muchos otros.

Y muy especialmente, su acción sobre la estructura y elasticidad de las arterias²⁸⁹, la vasoconstricción renal inducida, y la disfunción endotelial³¹⁹. Estando inducidas por muchos factores, entre otros la estimulación adrenérgica nicotínica, con liberación y menor recaptación de neurotransmisores, y catecolaminas²⁸⁹, así como la estimulación de receptores muscarínicos²⁹⁰. La hiperoxidación por alcaloides, y la carboxihemoglobina, con disminución del transporte de oxígeno, la generación de tromboxanos, la agregación plaquetaria^{291,292}, la estimulación de proliferación de células inmunocompetentes, disfunción en la secreción de prostaglandinas^{293,294}, la hipertensión, y la dislipemia.

No es extraño, dado el hecho de que al poseer los riñones dos metros cuadrados de superficie vascular, con la severa toxicidad endotelial producida por aspirar el humo del tabaco, activa o pasivamente, que haya evidencias cada vez más numerosas de su acción nociva renal, en la aparición y potenciación de la glomerulosclerosis, y el progresivo deterioro funcional renal²⁸⁸, independiente de la que es capaz de producir por la isquemia por ateromatosis de grandes arterias.

Es evidente así mismo, que su acción sobre la hemodinámica intrarrenal potencia la aparición de otros factores o marcadores de agresión a órgano-diana. Siendo especialmente llamativas la natriuria y uricosuria, al extremo que los pacientes hiperuri-

cémicos exfumadores, controlan también sus niveles de ácido úrico al cesar de fumar³⁰³.

Todo ello hace que el tabaco sea, también, un factor de daño renal. Lo que no es de extrañar cuando se analiza la «constelación de anomalías» metabólicas y estructurales que acompañan al tabaquismo y a la insuficiencia renal y su progresión, y que muchos de ellos, independientemente y por sí solos, han demostrado ser severos factores de riesgo cardiovascular. En 1985 ya Hopkins y Williams habían clasificado la acción nociva vascular en cuatro categorías de acción en la proaterogénesis: «Iniciadores, promotores, potenciadores, y precipitadores», siendo el tabaco el único factor de riesgo que poseía las cuatro con adecuado peso²⁸³.

El coste anual de vidas en Estados Unidos con el tabaco, superan los 55.000 fallecimientos/año. Lo que incluye fumadores activos y pasivos, ya que el riesgo cardiovascular del fumador pasivo se incrementa un 30% en el varón y un 20% en la hembra²⁹⁵⁻²⁹⁷. El coste sanitario excede los 16 «billones de dólares americanos de 1985» (millardos), y las pérdidas por disminución de productividad en cerca de 40 millones de dólares/año, siendo por trabajador estimado entre 300 y 600 \$/año²⁹⁷.

Ante estas cifras el autor sigue sin comprender las acciones y actitudes de los órganos sanitarios públicos encargados de disminuir la morbi-mortalidad por ésta adicción, y las «otras» actitudes tomadas ante el coste sanitario.

Alcohol

La problemática de la relación entre el alcohol y el riesgo cardiovascular comenzó en la 1.ª Gran Guerra, con la relación que se describió en soldados franceses, de hipertensión e ingesta de alcohol²⁹⁸. No se retomó el tema hasta 60 años más tarde, probablemente por las dificultades sociales, y el acúmulo de otros factores diversos, como es la dificultad de identificación y distinción entre «no bebedor, abstemio, bebedor ligero, moderado, leve,... etc.» y el alcohólico con adicción. Y de los factores nutricionales diversos que acompañan al hábito de beber alcohol, que van desde la obesidad (que causa ya de por sí prevalencia de factores de riesgo), hasta la desnutrición, la carencia de antioxidantes, vitaminas, u oligoelementos en la dieta. Todo ello significa una gran dificultad para la elección de la población a estudiar y que suelen ser grupos elegidos proclives a tener un pronunciado sesgo²⁹⁹ y a dar respuestas «modificadas» por motivos psicosociales. Al extremo, que hay autores que tienen la impresión de haber estudiado una muestra social de sólo bebe-

dores, o abstemios. Por otro lado la «calidad» del alcohol parece tener poca importancia frente a la cantidad, a pesar de las experiencias de diferentes síntomas secundarios que se producen en bebedores de distintas clases. Pese a que es la cantidad la que parece tener mayor importancia, las cifras «límites» están aún en discusión.

En una revisión de 50 estudios de corte de población, prospectivos, se encontró relación entre hipertensión y alcohol²⁹⁹. Su asociación era independiente de la raza, sexo, adición al café, tabaco ó relación con alcoholismo pasado. Solo se relacionaba con la obesidad, y con la cantidad de alcohol habitual, ambos parámetros significativos e independientes. En un estudio epidemiológico posteriores³⁰⁰, se encontró que en blancos hombres bebedores esporádicos no había relación alguna. Pero en los bebedores periódicos y regulares había elevación tensional sistólica y diastólica a partir de 6 a 8 bebidas al día. Algo menor en las mujeres blancas, mientras que en los afroamericanos la presión arterial sistólica aumentó a partir de 3 a 5 bebidas al día, siendo más estrecha la relación con la edad, y desapareciendo la influencia del alcohol tras el cese de su ingesta periódica, sin que la historia de bebedor antigua tuviera ninguna influencia.

Los mecanismos directos de ésta relación son especulativos y con resultados contradictorios, habiéndose implicado en las hipótesis, el sistema adrenérgico, o el sistema renina-angio II-aldosterona. El hipercortisolismo, la hiperactividad simpática con vasoconstricción intrarrenal, la acción directa del alcohol sobre el tono vascular, y otros que aún no tienen confirmación³⁰¹.

También hay trabajos que indican una cerrada relación entre la ingesta de alcohol y la resistencia a la insulina, incluso en adultos jóvenes sin sobrepeso, ni hipertensión ni otros factores inductores de la misma³⁰². Independientemente de los mismos se ha encontrado una alta incidencia de pacientes con gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) elevadas entre los sujetos con resistencia a la insulina tuvieran o no, obesidad o hipertensión. Ajustadas por edad, obesidad y consumo de alcohol. Fueron predictores del síndrome el índice de masa corporal, el ácido úrico, el colesterol y los niveles de GGT. Estos niveles de enzima no se correspondían en el 100% de los casos con bebedores, pero sí en la mayoría. Y en todos los casos su elevación era indicativa de síndrome metabólico. Lo que indica una asociación presente en casi todos los factores estudiados y que hace difícil la individualización de la acción nociva sobre órganos diana^{303,304}, sin que haya evidencia alguna de ser ni marcador ni factor conocido de daño renal independiente³⁰⁹⁻³¹².

Sin embargo, sí hay datos de que a pesar de incrementar la prevalencia de hipertensión, y la dificultad de su tratamiento, la hiperuricemia, el sobrepeso y el síndrome metabólico, los «pequeños bebedores de una a tres bebidas al día» (50 ± 25 g de alcohol/día), se benefician de menor incidencia y mejor supervivencia cardiovascular, especialmente de cardiopatía isquémica y de accidente vascular cerebral isquémico⁶⁸⁻⁶⁹, probablemente porque dichas dosis de alcohol elevan los valores plasmáticos de HDL colesterol³⁰⁶⁻³⁰⁹. A cambio, incrementan levemente el riesgo de hemorragia intracraneal o cerebral, la hiperuricemia, y la dificultad del control tensional³¹⁶, desde el punto de vista vascular. Y en las mujeres predispuestas elevarían el riesgo de cáncer de mama³¹⁰. Tomada la población globalmente los bebedores «ligeros» tienen una menor mortalidad por todas las causas que los abstemios y los bebedores moderados-severos³¹⁰⁻³¹². No obstante el mayor peligro del alcohol es, no saber o no poder, controlar las dosis y llegar a la adicción. Y es preciso advertir a los hipertensos, obesos, hiperuricémicos, embarazadas, o mujeres predispuestas a las neoplasias mamarias, del serio riesgo demostrado. Pero nada con aparente relación directa con riesgo renal.

CONCLUSIONES

Los factores ambientales, la mejor asistencia sanitaria, y el incremento de la longevidad, hacen más prevalentes como causa de daño renal y morbimortalidad cardiovascular los factores de riesgo. Todos estos factores se asocian y se potencian en la insuficiencia renal, máximo cuando se prolonga la supervivencia del paciente con tratamiento sustitutivo, y aparecen nuevos factores de deterioro vascular y endotelial. De ahí el intuitivo concepto de «*ruina endotelial prediálisis*»^{232,314}, a la que, cada vez con más frecuencia, nos enfrentamos. La llamada «*epidemia del siglo XXI*»¹⁷. El conocimiento de dichos factores y sus marcadores, sus mecanismos lesionales, y la investigación epidemiológica, han puesto de manifiesto la posibilidad de intervención farmacológica e higiénico dietética sobre los mismos, de forma preventiva sobre el daño renal y cardiovascular, y paliar la «*...colisión entre el estilo actual de vida y nuestros Genes Paleolíticos*», que el profesor Alan Weber comentó en el Atlas del Dr. E. Braunwald. O de paliar la ya varias veces comentada «situación catastrófica» de Ritz³¹⁴. Y la forma de conseguirlo por medidas higiénico-dietéticas que ya se conocen por observaciones clínicas e inferencias de las mismas, como escribió el Dr. Letamendi, médico sevillano que ejerció en el comienzo del siglo pasado (y tuvo

su nombre en una calle de la ciudad hasta el último año del siglo XX), en su aforismo dirigido a evitar padecimientos y prolongar la vida: «*Vida sana y ordenada, usando pocos remedios y poniendo todos los medios, y no alterarse por nada. Con la comida moderación, de ejercicios y romances un buen rato, poco encierro y mucho trato y constante ocupación*». Si viviera, estaría deslumbrado ante la cantidad de evidencias que se acumulan a favor de su aforismo, y repetiría lo que dijo un ilustre profesor británico (de los que se pueden considerar «padres de la hipertensión»), en una visita a Estados Unidos, refiriéndose a los magníficos resultados de los estudios de intervención en hipertensión, y asombrado de «cuánta gente vive de ellos, y gracias a ellos».

Pero infortunadamente la sabiduría de las observaciones, y el conocimiento de la evidencia de los estudios epidemiológicos, no repercute en la población bajo riesgo. La última evidencia de esto son las malas noticias que nos trae el ensayo efectuado en nueve países denominados Euroaspire I (años 1995-1996) y II (años 1999-2000)³¹⁵. Incluyeron en los dos primeros años pacientes que habían sufrido un evento de cardiopatía isquémica que precisó tratamiento con By-pass, angioplastias, y/o terminaron sobreviviendo al infarto de miocardio. Todos tras el alta estaban informados de los factores de riesgo que poseían y estaban fuertemente concienciados para corregirlos mediante medidas higiénico-dietéticas y medicación, como dejar de fumar, disminuir la masa corporal por debajo del límite de obesidad, controlar la presión arterial (con medicación) por debajo de 140/90 mmHg, y disminuir la presencia de hipercolesterolemia (definida como mayor de 5 mmol/L) con dieta y estatinas. El resultado frustrante fue que no dejaron de fumar (19,4% en el I y 20,8% de fumadores en el II). Se incrementó la obesidad (25,3% en I por 32,8% en el II), y por lo tanto la diabetes en más de un 18%. No consiguieron controlar mejor su presión arterial (55,4% la tenían controlada en el I por 53,9% en el II), con el agravante de que al final de ambos estudios hasta un 25% de estos pacientes de alto riesgo tenían más de 160/95 mmHg. Sólo las cifras de colesterol descendieron, probablemente por el uso de la comodidad y eficacia de las estatinas³¹⁵.

Ante estos datos el secretario general de la «World Hypertension League», Dr. Patrick J. Mulrow, comenta que «*modificar los estilos de vida es difícil. Los "trabajadores de la salud" necesitamos coordinar e intensificar los esfuerzos para la educación del paciente*»³¹⁷.

Es difícil conseguir que unos trabajadores del servicio nacional de salud, con poco tiempo y poco motivados, reeduquen a un «alumno-paciente» de más de 30 años de edad, que ha vivido hasta en-

tonces un estilo de vida consumista y hedonista, máxime cuando lo deben hacer en un entorno social tan desfavorable como consumista. Y probablemente un cambio social masivo de éstos estilos de vida, no sólo repercutirían favorablemente en la salud, y desfavorablemente en la economía de los países desarrollados, sino también, y muy desfavorablemente, en la economía precaria de países en vías de desarrollo, algunos de los cuáles la basan fundamentalmente en la producción para la exportación de alimentos baratos, alcohol, y drogas como el tabaco u otras. Es probable que continuará mucha gente viviendo de, y gracias a, la investigación cardiovascular y renal, como parece ser que le llamó la atención a nuestro colega británico, que ya era Sir probablemente, cuando visitó Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Aldermann MH: Total risk: target organ damage and cardiovascular complications. En: *Hypertension. A companion to the kidney*. Editores Oparil S, Weber MA. Edit WB Saunders Co. St Louis, 2000.
- McGee D, Gordon T: The results of Framingham study applied to four other US.-based epidemiologic studies of cardiovascular diseases. En: Kannel WB, Gordon T. The Framingham study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. Washington DC. US. Department of Health and Human Service. Publication NIH nº 1083, 1976.
- Iglehart J: The end stage renal disease program. *N Eng J Med* 328: 360-431, 1993.
- London GM, Drueke TA: Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 51: 1678-1695, 1995.
- US Renal Data System USRDS: 1998 annual data report Bethesda MD. The national Institutes of Health National Institute of diabetes and diceptive and Kidney diseases, 1998.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *New Engl J Med* 334: 13-18, 1996.
- García López FJ, Robles R, Gentic, MA: Representación del Grupo de Registro de Enfermos Renales de España. Comparación de incidencia, prevalencia, tratamientos y mortalidad en cinco comunidades autónomas españolas en el período 1991-1996. *Nefrología* 19: 5, 1999.
- Berthoux F, Jones E, Gellert R: Epidemiological Data of greated end-stage renal failure in the european union during the year 1995: report of the European Renal Association Registry and the National Resitries Nephrol Dial Transplant 14 (10): 2332-49, 1999.
- Perry M, Miller JP, Fornoff JR: Early predictors of 15 years end stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 25: 587-594, 1995.
- Odama V, Bakris G: Target Organ Damage in Hypertension. *J Clin Hypertens* 2 (5): 312-318, 2000.
- Adams MR, Celermajer DG: Detection of presymtomatic atherosclerosis: a current perspective. *Clinical Science* 97: 615-624, 1999.
- Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV: Arterial Pressure Regulation: Ouerriding dominance of the kidneys in long term regulation and in hipertension. *Am J Med* 52: 584-594, 1972.
- Perera GA: Hypertensive Vascular Disease: description and natural History. *J Chron Dis* 1: 33-42, 1995.
- Rostans G, Brown G Kirk KA: Renal Insuficiencia in treated escential hypertension. *N Eng J Med* 320: 684-688, 1989.
- Permegeer TV, Nieto FJ, Whelton PK: A prospective Study of blood pressure and serum creatinine: results from the «Clue» study and the «Aric» study. *JAMA* 269: 488-493, 1993.
- Brancati FL, Whelton PK, Randall BL: Risk of end stage renal disease en DM: a prospective cohort study of men screened for mrfit. *JAMA* 278: 2069-2074, 1997.
- Luño J, García de Vinuesa S: Factores de riesgo en el desarrollo y progresión de insuficiencia renal terminal, la epidemia del siglo XXI. *Nefrología* 21 (1): 9-15, 2001.
- Haffner SM: Obesity and the metabolic sindrome: the San Antonio Heart Study 44: *Br J Nutr* 83 (Supl. 1): 67-70, 2000.
- Reaven GM: Insulin resistanse and compensatory hiperinsulinemia: role in hipertensión, discipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J* 121: 1283-1288, 1991.
- Haffner SM: Metabolic predictors of hypertension. *J Hypertens* 17 (supl. 3): S23-S28, 1999.
- Kannel WB: Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 14 (2): 83-90, 2000.
- Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A: Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemil* 150 (7): 667-74, 1999.
- Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS: The association of cardiovascular risk factor clustering related to insulin resistance syndrome between young parents and their offspring: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 145 (1): 197-205, 1999.
- Fagard R, Pardaens K: Left Ventricular Diastolic function predicts outcome in uncomplicated hypertension. *Amer J of Hypertension* 14 (6): 504-506, 2000.
- Staessen JA, Fagard R, Thiss L: The systolic hypertension Europe trial investigators. Morbidity and mortality in the placebo controlled European trial of isolated systolic hypertension in the elderly. *Lancet* 360: 755-764, 1997.
- Applegate WB, Sowers JR: Elevated systolic blood pressure: increased cardiovascular risk and rationale for treatment. *Am J Med* (Supl. 3A): 3s-9s, 1996.
- Young JH, Muntner P, Coresh J: Pulse pressure and decline in renal function in the systolic hypertensionin the elderly program (SHEP). *Am J Hypertens* 13: 21A, 2000.
- Safar ME: Epidemiological aspects of pulse pressure and arterial stiffness. *J Hypertens* 17 (Supl. 5): S45-S47, 1999.
- O'Rourke MF: Wave Travel and reflection in the arterial system. *J Hypertens* 17 (Supl. 5): S37-S40, 1999.
- Westerbacka J, Wilkinson I, Cockroft J, Utraiainen T, Vehkavaara S: Diminished wave reflection in the aorta. A novel physiological action of insulin on large blood vessels. *Hypertension* 33 (5): 1118-1122, 1999.
- He J, Whelton PK: Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 17 (Supl. 2): S7-S13, 1999.
- Pedinelli R, Dell'Olmo G, Bandinelli S: Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension* 35: 48-54, 2000.
- Bacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowsky J: Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 160: 1085-1089, 2000.
- Wilson PWF, Castelli WP: Los nuevos factores de riesgo coronario. Atherosclerosis: risks factors and treatment. Vol X. Current Medicine Inc. Edición española: Vol. II: 10.1-10.9. Barcelona: Ediciones Doyma, 1998.

35. Benetos A: Pulse pressure and cardiovascular risk. *J Hypertens* 17 (Supl. 5): S21-4, 1999.
36. Safar ME, London GM: The therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 18 (11): 1527-35, 2000.
37. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D y cols.: Effects on individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the HOT Study. *J Hypertens* 19 (6): 1149-1159, 2001.
38. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ: Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis. Aging and arterial compliance. *Hypertension* 33: 1392-1398, 1999.
39. McVeigh GE, Morgan DJ, Finkelstein SM: Vascular abnormalities associated with long-term cigarette smoking identified by arterial waveform analysis. *Am J Med* 102: 227-231, 1997.
40. McVeigh GE, Brennan G, Hayes R: Vascular abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus identified by arterial waveform analysis. *Am J Med* 95: 424-430, 1993.
41. McVeigh GE, Burns DE, Finkelstein SM: Reduced vascular compliance as a marker for essential hypertension. *Am J Hypertens* 4: 245-251, 1991.
42. Safar ME: Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. Department of internal medicine and INSERM U337, Broussais Hospital Paris.
43. Kauer MS, Francis Gs, Okin PM: Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 281 (6): 524-9, 1999.
44. Palatini P: Elevated heart rate as a predictor of increased cardiovascular morbidity. *J Hypertens* 17 (Supl. 3): S3-10, 1999.
45. Okin PM, Devereux RB, Howard BV: Assessment of QT interval and QT Dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation* 4-11; 101 (1): 61-6, 2000.
46. Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G: The association of resting Herat rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3,527 male Israeli employees (the CORDIS study). *Eur Heart J* 21 (2): 97-8, 2000.
47. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P: Heart rate and mortality. *J Intern Med* 247 (2): 231-9, 2000.
48. Menotti A, Mulder I, Nissinen A: Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations; the FINE study. *Eur Heart J* 22 (7): 528-9, 2001.
49. Srivastava R, Blackstone EH, Lauer MS: Association of smoking with abnormal exercise heart rate responses and long term prognosis in a healthy, population-based cohort. *Am J Med* 109 (1): 20-6, 2000.
50. Dresing TJ, Blackstone EH, Pashkow FJ: Usefulness of impaired chronotropic response to exercise as a predictor of mortality, independent of the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 15, 86 (6): 602-9, 2000.
51. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH: Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 4; 132 (7): 52-5, 2000.
52. Haynes WG, Morgan DA, Djalali A, Sivitz WI, Mark AL: Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension* 33: 542-547, 1999.
53. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P: Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 30: 1267-1273, 1997.
54. Palatini P, Julius S: Heart rate and cardiovascular risk. *J Hypertens* 15: 3-17, 1997.
55. Makikallio TH, Huikuri HV, Makikallio A: Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol* 37 (5): 1395-402, 2001.
56. Fauchier L, Maison Blanche P, Forhan A, D'Hour A, Lepinay P y cols.: Association between heart rate corrected qt interval and coronary risk factors in 2,894 healthy subjects (The DESIR Study). *Am J Cardiology* 1; 86 (5): 557-559, 2000.
57. De Pergola G, Ciccone M, Pannacchiulli N, Modugno M, Sciaraffia M y cols.: Lower insulin sensitivity as an independent risk factor for carotid wall thickening in normotensive, non diabetic, non smoking normal weight and obese premenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disorders* 24 (7): 825-829, 2000.
58. Yudkin JS: Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care* 22 (Supl. 3): C25-C30, 1999.
59. McLaughlin T, Reaven G: Insulin resistance and Hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease.
60. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Mizelle HL: Obesity associated hypertension. Hyperinsulinemia and renal mechanisms. *Hypertension* 19 (Supl. 1): 145-155, 1992.
61. Sinaiko AR: Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2ª Ed. Laragh y Brenner. Raven Press Ltd. N.Y. 1995.
62. Steinberger J, Moran A, Hong CP: Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr* 138 (4): 453-4, 2001.
63. Barker DJP, Bullar O: Fetal and Placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 301: 259-262, 1990.
64. Law CM, Smiell AW: Is blood pressure inversely related to birth weight? The strenght of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 14: 935-941, 1996.
65. Brenner BM, Anderson S: The interrelationship among filtration surface area, blood pressure and chronic renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 19 (Supl. 6): 51-57, 1992.
66. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM: Obesity is a independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 67: 968-977, 1983.
67. Kaplan MN: The deadly quartet: upper body obesity gluco-sa intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Apem Intern Med* 149: 1514-1520, 1989.
68. Kissebahah ***, Vydellingum N, Murray R: Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Llin Endo Metab* 24: 254-260, 1982.
69. Man JE: Pathophysiology of obesity and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2: 139-147, 2000.
70. Balletshoffer BM, Rittig K, Volk A, Maerker E, Jacob S y cols.: Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first degree relatives of subjects with type 2 diabetes with insulin resistance. *Circulation* 18: 1780-1784, 2000.
71. Raij L: Hypertension and cardiovascular risks factors: the role of the angiotensin II- nitric oxide interaction. *Hypertension* 3737 (2): 767-773, 2001.
72. Quesenberry CP, Caan B, Jacobson A: Obesity, health services use, and health care costs among members of a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 158: 466-472, 1998.
73. Grupo de Estudio Peso-Hipertensión: Prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población hipertensa española mayor de 39 años atendidas en centros de salud. *J Hypertens* (Ed. Española) 2 (Supl. 2): 517-523, 1995.

74. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E: Weighty loss intervention in phase 1 of the trials of hypertension prevention. *Arch Intern Med* 153: 849-858, 1993.
75. Rocchini AP, Key J, Bondie D: The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium obese adolescents. 321: 580-585.
76. Hall JE, Van Vliet BN, Garrity CA: Obesity hypertension: role of adrenergic mechanisms. *Hypertension* 21: 528 (abst), 1993.
77. Landsberg L: Volhard Lecture.-Estimulación simpática mediada por insulina: papel en la patogenia de la hipertensión relacionada con la obesidad. (O cómo y por qué afecta la insulina a la tensión arterial.) *J Hypertension* 19: 523-528, 2001 (Traducida a la edición en español: 10: 309-314, 2001).
78. Grassi G, Servalle G, Cattaneo BM: Sympathetic activity in obese normotensive subjects. *Hypertension* 25: 560-563, 1995.
79. Esler M: The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 13: 99s-105s, 2000.
80. Wofford MR, Anderson DC, Brown CA: Antihypertensive effect of alpha and beta adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens* (in press).
81. Hall JE: Hyperinsulinemia: a link between obesity and hypertension? *Kidney Int* 43: 1402-1417, 1993.
82. Sheck EW, Kim PK, Hall JE: Adrenergic blockade prevents leptin induced hypertension. *FASEB J* 13: A 456, 1999.
83. Hussar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V: Targeted disruption of the melatonin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 88: 131-141, 1997.
84. Hall JE, Henegar JR, Shek EW: Role of rennin-angiotensin system in obesity hypertension. *Circulation* 96: 133 (abst), 1997.
85. Snehaltha C, Sivasankari S, Satyavani K: Insulin resistance alone does not explain the clustering of cardiovascular risk factors in southern India. *Diabet Med* 17 (2): 152-7, 2000.
86. Bigazzi R, Bianchi S, Bandari G: Clustering of cardiovascular risk factors in salt-sensitive patients with essential hypertension: role of insulin. *Am J Hypertens* 9 (1): 24-32, 1996.
87. Egan BM, Hennes MMI, O'Shaughnessy IM: Obesity hypertension is more closely related to impairment of insulin's fatty acid than glucose lowering action. *Hypertension* 27: 723-728, 1996.
88. Barton M, Carmona B, Morawietz H: Obesity is associated with tissue-specific activation of renal angiotensin converting enzyme *in vivo*: evidence for a regulatory role of endothelin. *Hypertension* 35: 329-336, 2000.
89. Egan BM, Stepniakowski K, Goodfriend TL: Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effects of salt restriction greater in subjects with risk factor clustering. *Am J Hypertens* 7: 886-893, 1994.
90. Zorad S, Fickova M, Zelezna B: The role of angiotensin II and its receptors in regulation of adipose tissue metabolism and cellularity. *Gen Physiol Biophys* 14: 484-491, 1995.
91. Safonova I, Aubert J, Negrel R: Regulation by fatty acids of angiotensinogen gene expression in preadipose cells. *Biochem J* 322: 235-239, 1997.
92. Jones BH, Standridge MK, Taylor JW: Angiotensinogen gene expression in adipose tissue: analysis of obese models and hormonal and nutritional control. *Am J Physiol* 273: R236-R242.
93. Lu G, Meier KE, Jaffa AA: Oleic acid and angiotensin induce a synergistic mitogenic response. *Hypertension* 31: 978-985, 1998.
94. Freeman EJ, Chisolm GM, Ferrario CM: Angiotensin (1-7) inhibits vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension* 28: 104-108, 1996.
95. Dornfeld I P: Obesity. En: «Textbook of nephrology». Editores Massry S G, Glasscock R.J. Edit. Lippincott, Williams and Wilkins. Philadelphia IV. 55: 1085-1091, 2001.
96. Cohen AH: Massive obesity and the kidney. *Am J Pathol* 81: 117-127, 1975. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24 (4): 683-9, 2001.
97. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24 (4): 683-689, 2001.
98. Fogo AB: Renal growth and hypertrophy. En: Textbook of Nephrology. Editores Massry S.G. y Glasscock R J. Edit. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 11: 130-138, 2001.
99. Safirstein R, Di Mari J, Megyesi J, Price P: Mechanisms of renal repair and survival following acute injury. *Semin Nephrology* 18: 519-522, 1998.
100. Ichikawa I, Ikoma M, Fogo A: Glomerular growth promoters, the common key mediator for progressive glomerular sclerosis in chronic renal diseases 20: 127-148, 1991.
101. Wolf G, Ziyadeh FN: Renal tubular hypertrophy induced by angiotensin II. *Semin Nephrology* 17: 448-454, 1997.
102. Iyer VR, Eisen MB, Ross DT: The transcriptional program in the response of human fibroblasts to serum. *Science* 283: 83-87, 1999.
103. Brown NJ, Nakamura S, Ma L: Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis *in vivo*. *Kidney Int* 58: 1219-1227, 2000.
104. Harrela M, Koistinen R, Tuomilehto J y cols.: Low serum insulin like growth factor binding protein-1 is associated with unfavourable cardiovascular risk profile in the men. *Ann Med* 32 (6): 424-428, 2000.
105. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I: The progression of renal disease. *N Eng J Med* 330: 877-884, 1994.
106. Muller GA, Schelter V, Muller CA: Prevention of progression of renal fibrosis: how far are we? *Kidney Int* 49 (Supl. 54): S75-S82, 1996.
107. Kannel WB, Wolf OA, Castelli NP: Fibrinogen and risk of cardiovascular diseases: the Framingham study. 258: 1183-1186, 1987.
107. Bourgoignie JJ: Progression of renal diseases: current concepts and therapeutic approaches. *Kidney Int* 41 (Supl. 36): S-61-S65, 1992.
108. Fagot-Campagna A, Balkau B, Simon D: High free fatty acid concentration: an independent risk factor for hypertension in the Paris Prospective Study. *Int J Epidemiol* 27: 808-813, 1998.
109. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA: Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* 83: 1168-1173, 1989.
110. Morrison KJ, Pollock D: Impairment of relaxation to acetylcholine and nitric oxide by a phorbol ester in rat isolated aorta. *Br J Pharmacol* 101: 432-436, 1990.
111. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S: Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 72: 1737-1747, 1983.
112. Osol G, Laher I, Cipolla M: Protein kinase C modulates basal myogenic tone in resistance arteries from the cerebral circulation. *Circ Res* 68: 359-367, 1991.
113. Cabezas MC, de Bruin TWA, de Valk HW: Impaired fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia: a mechanism associating hepatic apolipoprotein B overproduction and insulin resistance. *J Clin Invest*
114. Randle PJ, Garland PB, Hales CN: The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* I: 785-789, 1963.

115. Ward NE, Pierce DS, Chung SE: Irreversible inactivation of protein kinase C by glutathione. *J Biol Chem* 273: 12558-12566, 1998.
116. Savin VJ, Sharma R, Sharma M y cols.: Circulating factors associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 334: 878-883, 1996.
117. Lee H, Lee J, Koh H: Intraglomerular lipid deposition in routine biopsies. *Clin Nephrol* 36: 67-75, 1991.
118. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K: Lp(a) lipoprotein as a risk factor of myocardial infarction. *JAMA* 256: 2540-2544.
119. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E: Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a population sample of middle aged men. *Br Med J* 301: 1248-1251.
120. Gröne E, Abboud HE, Höhne M: Actions of lipoproteins in cultured human mesangial cells: modulation by mitogenic Vasoconstrictors. *Am J Physiol* 263: F686-F696.
121. Wheeler DC, Persaud JW, Fernando R: Effects of low-density lipoproteins on mesangial cell growth and viability *in vitro*. *Nephrol Dial Transplant* 5: 185-191, 1990.
122. Sukhatme V: Early transcriptional events in cell growth: the Egr family. *J Am Soc Nephrol* 1: 859-866, 1990.
123. Rovin BH, Tan LC: LDL simulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. *Kidney Int* 43: 218-225, 1993.
124. Wheeler DC, Chana RS, Topley N: Oxidation of low density lipoprotein by mesangial cells may promote glomerular injury. *Kidney Int* 45: 1628-1636, 1994.
125. Spector AA: Plasma albumin as a lipoprotein. *Biochemistry and biology of plasma lipoproteins* 247-279, 1986.
126. Thomas ME, Schreiner GF: Contribution of proteinuria to progressive renal injury: consequences of tubular uptake of fatty acid bearing albumin. *Am J Nephrol* 13: 385-398, 1989.
127. Ong ACM, Fine LG: Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis: cause or effect? *Kidney Int* 45: 345-351, 1994.
128. Ong A, Moorhead J: Tubular lipidosis: epiphenomena or pathogenetic lesion in human renal disease. *Kidney Int* 45: 753-762, 1994.
129. Kannel W: Evaluation of Cardiovascular risk in the Elderly: the Framingham Study. *Bull NY Acad Med* 54 (6): 573-591, 1978.
130. Fleg J: Alterations in cardiovascular structure and function with advancing age. *Am J Cardiol* 57: 33-44, 1986.
131. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: III. Influence of age, diastolic pressure, and prior cardiovascular disease; further analysis of side effects. *Circulation* 45: 991-1004, 1972.
132. Nilsson PM, Lind L, Pollare T: Differences in insulin sensitivity and risk markers due to gender and age in hypertensives. *J Hum Hypertens* 14 (1): 51-6, 2000.
133. Anderson S, Brenner BM: Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 80: 435-442, 1986.
134. Barackskay D, Jarjoura D, Cugino A: Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol* 47: 222-228, 1997.
135. Epstein M, Hollemberg N: Age as determinant of renal sodium conservation in normal man. *J Lab Clin Med* 87: 411-417, 1976.
136. Goddar C, Davidson YS, Moser BB: Effect of aging on cyclic AMP output by renal medullary cells in response to arginine vasopressin *in vitro* in C57 BL/1crfa mice. *J Endocrinol* 103: 133-139, 1984.
137. Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS: Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res* 34: 309-316, 1972.
138. Lee TD Jr, Lindeman RD, Yiengst MJ: Influence of age on the cardiovascular and renal responses to tilting. *J Appl Physiol* 21: 55-61, 1966.
139. Lewis WH, Alving AS: Changes with age in the renal function in adult men. *Am J Physiol* 123: 500-515, 1938.
140. Lindeman RD, Tobin JD, Shck NW: Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 33: 278-285, 1985.
141. Fliser D, Zeier M, Nowack R: Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 3: 1371-1377, 1993.
142. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW: Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 26: 861-868, 1984.
143. Leasco D, Ferrara N, Landino P: Effects of age on the role of dietary salt intake. *J Am Soc Nephrol* 7: 1045-1051, 1996.
144. Leasco D, Ferrara N, Landino P y cols.: Effects of age on the role of atrial natriuretic factor in renal adaptation in physiologic variations of dietary salt intake. *J Amer Soc Nephrol* 7: 1045-1051, 1996.
145. Or K, Richards AM, Espiner EA, Yandle T y cols.: Effects low dose infusion of ile-atrial natriuretic peptide in healthy elderly males: evidence for a postreceptor defect. *J Clin Endocrinol Metabolism* 76: 12171-1274, 1993.
146. Weinberger M: Effects of volume expansion and contraction in normotensive whites blacks and different ages. *Circulation* 59: 643-650, 1979.
147. Jung FF, Kennetick TM, Ingelfinger SR: Down regulation of the intrarenal rennin-angiosystem in the aged rat. *J Am Soc Nephrol* 5: 1573-1580.
148. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC: Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 8 (Supl. II): II-127-II-134.
149. Weinberger MH: Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 27: 481-490, 1996.
150. Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure: age and pressure change over time. *Hypertension* 18: 67-71, 1991.
151. Campese VM, Romoff MS, Levitan D: Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in SALT-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int* 21: 371-378, 1982.
152. Grill JR Jr, Grossman E, Goldstein DS: High urinary dopa and low urinary dopamineto-dopa ratio in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 15: 614-621, 1991.
153. Rankin LI, Luft FC, Henry DP: Sodium intake alters the effects of norepinephrine on blood pressure. *Hypertension* 3: 650-656, 1981.
154. Maaten JC, Bakker Sj, Serne EH: Insulin's acute effects on glomerular filtration rate correlate with insulin sensitivity whereas insulin's acute effects on proximal tubular sodium reabsorption correlation with salt sensitivity in normal subjects.
155. Sechi LA: Mechanisms of insulin resistance in rat models of hypertension and their relationships with salt sensitivity. *J Hypertens* 17 (9): 1229-37, 1999.
156. Trevisan R, Bruttomesso D Vedovato M: Enhanced responsiveness of blood pressure to sodium intake and to angiotensin in associated with insulin resistance in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 47 (8): 1347-53.
157. Galletti F, Strazzullo P, Ferrara I: NaCl sensitivity of essential hypertensive patients is related to insulin resistance. *J Hypertens* 15 (12 pt 1): 1485-91, 1997.
158. Raji A, Williams GH Jeunemaitre X: Insulin resistance in hypertensives: effect of salt sensitivity, rennin status and sodium intake. *J Hypertens* 19 (1): 99-105, 2001.

159. Hall JE, Guyton AC, Brands MW: Control of sodium excretion and arterial pressure by intrarenal mechanisms and the rennin-angiotensin system. Hypertension Pathophysiology, diagnosis and management. Editores: Laragh JH, Brenner BM. Editorial Raven Press Ltd. N.Y, 1995.
160. Raij L. Nitric oxide, salt sensitivity and cardiorenal injury in hypertension. *Semin Nephrol* 19 (3): 296-303, 1999.
161. Facchini Fs, DoNascimento C, Reaven GM: Blood pressure, sodium intake, insulin resistanse, and urinary nitrate excretion. *Hypertension* 33 (4): 1008-12, 1999.
162. Kuroda S, Uzu T, Fujii T: Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 13 (4): 257-62, 1999.
163. Gruska S, Wolf E, Jendral I: Salt sensitivity and insulin resistance in normotensives. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105 (Supl. 2): 22-6, 1997.
164. Weir MR: Insulin resistance and salt sensitivity. A renal hemodynamic abnormality? *Am J Hypertens* 9 (12 Pt 2): 193-199, 1996.
165. Maaten JC, Voordouw JJ, Bakker SJ: Salt sensitivity correlates positively with insulin sensitivity in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest* 29 (3): 189-95.
166. Solerte SB, Rondanelli M, Giacchero R: Serum glucagons concentration and hyperinsulinaemia influence renal haemodynamic and urinary protein loss in normotensive patients with central obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23 (9): 997-1003, 1999.
167. Arcaro G, Zamboni M, Rossi L: Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23 (9): 936-42, 1999.
168. Hall JE, Brands MW, Sheck EW: Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 10: 633-639, 1996.
169. Hall JE, Mizelle HL, Hildebrandt DA, Brands MW: Abnormal pressure natriuresis: a cause or a consequence of hypertension. *Hypertension* 15: 547-559, 1990.
170. Cusi D: Polymorphism of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 349: 1353-1357, 1997.
171. Bianchi G: Two points mutations within the adducing genes are involved in blood pressure variation. *Proc Natl Acad Sci Usa* 91: 3999-4003, 1994.
172. Manunta P: Adducin polymorphism affects renal proximal tubule reabsorption in hypertension. *Hypertension* 33: 694-697, 1999.
173. Morimoto A: Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 350: 1734-1737, 1997.
174. Sharma AM, Ruland K, Spies KP: Salt sensitivity in young normotensive subjects is associated with a hyperinsulinemic response to oral glucose. *J Hypertens* 9 (4): 329-35, 1991.
175. Melander O, Goop L, Hulthen UL: Effect of salt on insulin sensitivity differs according to gender and degree of salt sensitivity. *Hypertension* 35 (3): 827-31, 2000.
176. Suzuki M, Kimura Y, Tsushima M, Harano Y: Association of insulin resistance with salt sensitivity and nocturnal fall of blood pessure. *Hypertension* 35: 864-868, 2000.
177. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K: Plasma insulin and all acuse, cardiovascular and noncardiovascular mortality: the 22 years follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 23: 1097-1102, 2000.
178. Rennnke EM, Venkatalachan MA: Structural determinants of glomerular permselectivity. *Fed Proc* 36: 2619-2626, 1977.
179. Camargo MSF, Sumpio BE, Maack T: Renal Hydrolysis of absorbed protein: influence of load and lysosomal pH. *Am J Physiol* 247: F656-F664, 1984.
180. Sumpio BE: Tubular abserption and catabolism of low molecular weight proteins. Thesis, Graduate School of Medical Sciences, Cornell University, New York, 1981.
181. Sumpio BE, Maack T: Kinetics, competition, and selectivity of tubular absorption of proteins. *Am J Physiol* 243: F379-F392, 1982.
182. Rabkin R, Kitaji J: Renal metabolism of peptide hormones. *Electrolyte Met* 9: 212-226, 1983.
183. Maack T, Johnson V, Kau ST: Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular weight proteins: a review. *Kidney Int* 16: 251-270, 1979.
184. Maack T: Renal handling of proteins and polypeptides. Oxford University Press, 2039-2082, 1992.
185. Peterson DR, Chrabaszcz G, Peterson WR: Mechanism of renal handling of angiotensin. *Am J Physiol* 236: F365-F372, 1979.
186. Maack T: Renal clearance and isolated kidney perfusion techniques. *Kidney Int* 30: 142-151, 1986.
187. Rugenenti P, Perna A, Moscovich: Proteinuria predicts end stage renal failure in non diabetic chronic nephropathies. *Kidney Int* 52: S54-S57, 1997.
188. Yoshioka T, Shiriga H, Yoshida Y: Intact nephrons as the primary origin of proteinuria on chronic renal disease. *J Clin Invest* 82: 1614-1623, 1988.
189. Rovin BH, Tan LC: LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. *Kidney Int* 43: 218-225, 1993.
190. Ruiz-Ortega M, Gómez-Garré D, Alcázar R: Involvement of angiotensin II and endothelin in matrix protein production and renal sclerosis. *J Hypertens* 12 (Supl. \$): S51-S58, 1994.
191. Matsusaka T, Hymes J, Ishikawa I: Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *J Am Soc Nephrol* 7: 2025-2043, 1996.
192. Lee HS, Lee JS, Kih HI: Intraglomerular lipid disposition in routine biopsies. *Clin Nephrol* 36: 67-75, 1991.
193. Ocubo S, Ichikawa I: Role of angiotensin, insight from gene targeting studies. *Kidney Int* 52 (Supl. 63): S.7-S.9.
194. Tanaka R, Kon V, Yoshioka T: Angiotensin converting enzyme inhibitor modulates glomerular function and structur eby distinct mechanisms. *Kidney Int* 45: 537-543, 1994.
195. Fine L: The biology of renal hypertrophy. *Kidney Int* 29: 619-634, 1986.
196. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A: Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51: 2-15, 1997.
197. Sturtz F, Mullen GA: On the progression of chronic renal disease. *Nephron* 69: 371-379, 1995.
198. Hayslett JP, Kashgarian M, Epstein FH: Functional correlates of compensatory renal hypertrophy. *J Clin Invest* 47: 774-782, 1968.
199. Chertow Gm, Brenner BM, MacKenzie HS: Non-immunologic predictors of chronic renal allograft failure: data from the United Network of Organ Sharing. *Kidney Int* 48 (Supl. 52): S.48-S.51, 1995.
200. Keane WF: Lipids and progressive renal failure Wiener Klinische Wochenschrift 108 (14): 420-424, 1996.
201. Stratta P, Canavese C, Dogliani M. The role of free radicals in the progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 17 (Supl. 1): 33-37.
202. Berton G, Citro T, Parmieri R: Albumin excretion rate increased during acute myocardial infarction and strongly precedits early mortality. *Circulation* 96: 338-345, 1997.
203. Keane WF Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 35 (Supl. 1): S97-S105, 2000.
204. Remuzzi G, Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 38: 384-394, 1990.

205. Stroes ESG, Joles JA, Chang PC: Impaired endothelial function in patients with nephritic range proteinuria. *Kidney Int* 48: 544-550, 1995.
206. Parving HH, Jensen HAE, Mogensen CE: Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* I: 190-192, 1974.
207. Gerber LM, Shmucker C, Alderman MH: Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, white and nonwhite subjects. *Arch Intern Med* 152: 373-377, 1992.
208. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 340: 319-323, 1992.
209. Yudkin JS: Microalbuminuria in vascular disease. London: Science Press LTD, 10-19, 1993.
210. Agewal S, Wikstrand J, Ljungman S: Does microalbuminuria predicts cardiovascular events in nondiabetic men with treated hypertension? Risk factor intervention study group. *Am J Hypertens* 337-342, 1995.
211. Mimran A, Ribstein J, DuCailar G: Albuminuria in normals and essential hypertension. *J Diab Complic* 8: 150-156, 1994.
212. Metcalf P, Bajer J, Scott A: Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension and hyperlipidemia. *Clin Chem* 1802-1808, 1992.
213. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD: Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br Med J* 300: 297-300, 1990.
214. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K: Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and risk factors. A population-based study of 1,254 hypertensive individuals. *J Hum Hypertens* 11: 727-732, 1997.
215. Agrawal B, Berger A, Wolf K: Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 14: 223-228, 1996.
216. Cerasola G, Cottone S, Mule G: Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complications in essential hypertension. *J Hypertens* 14: 915-920, 1996.
217. Losito A, Fortunati F, Zampi I: Impaired renal functional reserve and albuminuria in essential hypertension. *Br Med J* 296: 562-564, 1988.
218. Basdevant A, Cassuto D, Giobault T: Microalbuminuria and body fat distribution in obese subjects. *Int J Obes* 18: 806-811, 1994.
219. Redon J, Liao Y, Lozano JV: Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens* 12: 947-953.
220. Redon J, Liao Y, Lozano JV: Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hipertensión. *Am J Hypertens* 7: 801-807, 1994.
221. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J: Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigators. *Diabetes Care* 23 (Supl. 2): B35-9, 2000.
222. Bakris GL: Microalbuminuria: What is it? Why is it important? What should be done about it? *J Clin Hypertens* (Greenwich) 3 (2): 99-102, 2001.
223. Diercks GF, van Boven AJ, Hillege HL, Janssen WM y cols.: Microalbuminuria is indeopendently associated with ischemic ECG abnormalities in a large non diabetic population. The PREVEND Study. *Eur Heart J* 21: 1922-1927, 2000.
224. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G: Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 58 (1): 353-62, 2000.
225. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J y cols.: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial.
226. Weber MA: Hypertension and the aged patients: new imperatives and new options. *Am J Geriatric Cardiol* 9 (1): 12-15, 2000.
227. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B: Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 19 (6): 1149-59, 2001.
228. Ruilope LM: Kidney dysfunction: a sensitive predictor of cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 14 (6 Pt 2): 213-217.
229. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K: Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment HOT Study. *J Am Nephrol* 12 (2): 218-25, 2001.
230. Levin A: Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 2): 7-11, 2001.
231. Mailloux LU: Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 21 (2): 146-56, 2001.
232. Luft FC: Renal disease as a risk factor for cardiovascular disease. *Basic Res Cardiol* 95 (Supl. 1): 172-176, 2001.
233. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J: Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 59 (5): 1834-41, 2001.
234. Morris St, Jardine AG: The vascular endothelium in chronic renal failure. *J Nephrol* 13 (2): 96-105, 2000.
235. Annuk M, Lind L, Fellstrom B: Impaired endothelium-dependent vasodilatation in renal failure in humans. *Nephrol Dial Transplant* 16 (2): 302-6, 2001.
236. Biasiolo S, Schiavon R: Homocysteine as a cardiovascular risk factor. *Blood Purif* 18 (3): 177-82.
237. McKusick VA: Homocystinuria. Heritable disorders of connective tissue (4ª ed). St Louis: CV Mosby, 224-281, 1972.
238. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1049-1057, 1995.
239. Córdoba A, Cirera S, Carrascosa C: Thermolabile genotype of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and hyperhomocysteinemia in patients with nonhemorrhagic cerebrovascular diseases. *J Inherited Metabolic Disease* 19 (Supl. 1): 23, 1996.
240. Córdoba A, Blanco F, González F: Hiperhomocisteinemia: un nuevo marcador de riesgo cardiovascular: territorios vasculares afectados, papel en la patogénesis de la arterioesclerosis y la trombosis y tratamiento. *Med Clin* 109: 715-725, 1997.
241. Locatelli F, Bommer J, London GM: Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 16 (3): 459-68, 2001.
242. Davies NS, Jr: The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA* 29: 261, 1897.
243. Wortmann RL: Gout and others disorders of purine metabolism. McGraw-Hill, Inc., 2079-2088, 1994.
244. Brand FN, McGee DL, Kannel WB: Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 121: 11-18, 1985.
245. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T: Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependents diabetes mellitus. *Stroke* 29: 635-639, 1998.
246. Liese AD, Hense HW, Lowel H: Association of serum uric acid with incident myocardial infarction, all cause and CVD mortality in the MONICA Augsburg cohort (abstract). *Circulation* 97: 822.
247. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW: Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 14: 637-644, 1995. 131 (1): 7-13, 1999.

248. The Coronary Drug Project Research Group: Serum uric acid: Its association with other risk factors and with mortality in coronary heart disease. *J Chron Dis* 29: 557-569, 1976.
249. Klein R, Klein BE, Cornni JC: Serum uric acid. Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 132: 401-410, 1973.
250. Kekalainen P, Salund H, Laakso M: Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. *Metabolism* 49 (10): 1247-54, 2000.
251. Persky VW, Dyer AR, Idris-Soven E: Uric Acid: a risk factor for coronary Herat disease? *Circulation* 59: 969-977, 1979.
252. Breckenridge A: Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1: 15-18, 1966.
253. Messerli FH, Frohlich ED, Preslinski GR: Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 93: 817-821, 1980.
254. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinano E: Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based Study. *JAMA*
255. Facchini F, Chen YDI, Hollenbeck CD: Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration. *JAMA* 266: 8-11, 1991.
256. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG: Reappraisal of the pathogenesis and consequence of hiperuricemia in hypertension, cardiovascular disease and renal disease. *Am J Kid Dis* 33 (2): 225-234, 1999.
257. Yano K, Reed DM, McGee DL: Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 119: 653-666, 1984.
258. Franse LV, Pahor M, Di Bari M: Serum uric acid, its change with diuretic use and risk of cardiovascular events in the Systolic Hipertensión in the Elderly Program (SheP). Orals.
259. Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA* 283: 404-410, 2000.
260. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S: Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 34: 144-150, 2000.
261. Hollenberg NK: Literature alert. *Curr Hypertens Rep* 2: 5-8, 2000.
262. Dzielak DJ, Kivlighn SD: Emerging concepts in cardiovascular disease: should elevated serum uric acid be considered a risk factor? *Exp Opin Invest Drugs* 7: 1-5, 1998.
263. Luft FC: Recent clinical trial highlights in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 3 (2): 133-8, 2001.
264. Pearl R: Tobacco smoking and longevity. *Science* 87: 216-217, 1938.
265. English JP, Willius FA, Berkson J: Tobacco and coronary disease. *JAMA* 166: 1327-1329, 1940.
266. Hammond EC, Horn D: Smoking and death rates-report on forty-four months of follow-up of 187,783 men I. Total mortality. *JAMA* 166: 1159-1172, 1958.
267. Hammond EC, Horn D: Smoking and death rates-report on forty-four months of follow-up of 187,783 men II. Death rates by cause. *JAMA* 166: 1294-1308, 1958.
268. McGinnis JM, Foegen WH: Actual causes of death in the United States. *JAMA* 270: 2207-2212, 1993.
269. MacKay A, Brown JJ, Cumming AMM: Smoking and renal artery stenosis. *Br Med J* 2: 770-772, 1979.
270. Nicholson JP, Alderman MH, Pickering TG: Cigarette smoking and renovascular hypertension. *Lancet* 2: 765-766, 1983.
271. Neaton JD, Wentworth D: Serum cholesteron, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 152: 56-64, 1992.
272. Higgins MW, Kjelberg M: Characteristics of smokers and non-smokers in Tecumseh, Michigan II. The distribution of selected physical measurements and physiologic variables and the prevalence of certain diseases in smokers and non-smokers. *Am J Epidemiol* 86: 60-77, 1967.
273. Mjos OD: Lipid effects of smoking. *Am Heart J* 115: 272-275, 1988.
274. Buhler FR, Vasenen K, Watters JT: Impact of smoking on heart attacks, strokes, blood pressure control, drug dose, and quality of life aspects in the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension. *Am Heart J* 115: 282-288, 1988.
275. Heyden S, Heiss G, Manegold C: The combined effect of smoking and coffee drinking on LDL and HDL cholesterol. *Circulation* 60: 22-25, 1979.
276. Criqui MH, Wallace RB, Hciss G: Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 62: IV.70-IV-76.
277. Freedman DS, Srinivasan SR, Shear CL: Cigarette smoking initiation and longitudinal changes in serum lipids and lipoproteins in early adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 124: 207-219, 1986.
278. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ: Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 113: 1006-1010, 1987.
279. Balleisen L, Bailey J, Epping PH: Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population. Baseline data on the relation to age, gender, body weight, smoking, alcohol, pill using and menopause. *Thromb. And Haemost* 54: 475-479, 1985.
280. Letcher RL, Chien S, Pickering TG: Direct Relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen and concentration. *Am J Med* 70: 1195-1202, 1981.
281. Imaizumi T, Satoh K, Yoshida H: Effect of cigarette smoking on the levels of *** activating factor-like lipid(s) in plasma lipoproteins. *Atherosclerosis* 87: 47-55, 1991.
282. Blache D, Bouthillier D, Davignon J: Acute influence of smoking on platelet behaviour, endothelium and plasma lipids and normalization by aspirin. *Atherosclerosis* 93: 179-188, 1992.
283. Bonita R, Scragg R, Stewart A: Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. *Br Med J* 293: 6-8, 1986.
284. Asmar RG, Gired XJ, Brahim M: Ambulatory blood pressure measurement, smoking and abnormalities of glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *J Hypertens* 10: 181-187, 1992.
285. Tell GS, Grimm RH, Vellar OD y cols.: The relationship of white cell count, platelet count, and hematocrit to cigarette smoking in adolescents: The Oslo Youth Study. *Circulation* 72: 971-974, 1985.
286. Barrett-Connor E, Khaw KT: Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann Intern Med* 111: 783-787, 1989.
287. Chase HP, Garg SK, Marshall G: Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type 1 diabetes. *JAMA* 265: 614-617, 1991.
288. Orth SR, Ritz E, Schrier RW: The renal risks of smoking. *Kidney Int* 51: 1669-1677, 1997.
289. Che S: Actions of nicotine and smoking on circulation. *Pharmacol Ther* 17: 129-141, 1982.
290. Benowitz NL: Clinical pharmacology of nicotine. *Annu Rev Mea* 37: 21-32, 1986.

291. Knoke JD, Hunninghake DB, Heiss G: Physiological markers of smoking and their relation to coronary heart disease. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Atherosclerosis* 7: 477-482, 1987.
292. Friedman GD, Klatsky A, Siegelau AB: The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 290: 1275-1278, 1974.
293. Nadler JL, Velasco JS, Horton R: Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. *Lancet* 1: 1248-1250, 1983.
294. Wiennmalm A: Nicotine inhibits hypoxia and arachidonate induced release of prostacyclin-like in rabbit hearts. *Br J Pharmacol* 69: 545-549.
295. Glantz SA, Parmley WW: Passive smoking heart disease. Epidemiology, physiology, and biochemistry. *Circulation* 8: 3-12, 1991.
296. Lesmes GR, Donofrio KH: Passive smoking: the medical and economic issues. *Am J Med* 93: 1A-38S-42S, 1992.
297. Manning WG, Keeler EB, Newhouse JP, Sloss EM, Wasserman J: The taxes of sin. Do smokers and drinkers pay their way? *JAMA* 261: 1604-1609, 1989.
298. Lian C: L'alcoholisme cause d'hypertension arterielle. *Bull Acad Med (Paris)* 74: 525, 1915.
299. Klatsky AL: Blood and alcohol intake. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven p. 2649, 1995.
300. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA: The relationship between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente Study. *Circulation* 73: 628, 1986.
301. Flanagan DE, Moore VM, Godalass IF: Alcohol consumption and insulin resistance in young adults. *Eur J Clin* 30 (4): 297-301.
302. Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ y cols.: Gamma-glutamyltranspeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 248 (3): 230-238, 2000.
303. Klatsky AL: Cardiovascular effects of alcohol. *Sci Am Sci Med* 2: 28, 1995.
304. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB: Alcohol intake and hypertension. *Ann Intern Med* 98: 846, 1983.
305. Criqui MH: Alcohol and hypertension: new insights from population studies. *Eur Heart J* 8 (Supl. B): 9, 1987.
306. Kawano Y, Abe H, Kojuma S: Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension* 20: 219, 1992.
307. Langer RD, Criqui MH, Reed DM: Lipoproteins and blood pressure as biologic pathways for the effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation* 85: 910, 1992.
308. Kojima S, Kawano Y, Abe H: Acute effects of alcohol on blood pressure and erthrocite sodium concentration. *J Hypertens* 11: 185-189, 1993.
309. Van Gign J, Stampfer MJ, Wolfe C: The association between alcohol consumption and strokes. Health Issues Related to alcohol Consumption. Washington DC, ILSI p. 43, 1993.
310. Stott DJ, Ball SG, Inglis GC: Effects of a single moderate dose of alcohol on blood pressure, heart rate, and associated endocrine and metabolic changes. *Clin Sci* 73: 411, 1987.
311. Thun MJ, Peto R, López AD: Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly US adults. *N Engl J Med* 337: 1705, 1997.
312. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD: Alcohol and mortality. *Ann Intern Med* 117: 646, 1992.
313. Mogensen CE: The kidney in diabetes: how to control renal and related cardiovascular complications. *Am J Kidney Dis* 37 (Supl. 1): S2-S6, 2001.
314. Ritz E, Rychlick I, Locatelli F, Halimi S: End stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 34: 795-808, 2000.
315. Euroaspire I and II. Group: Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of Euroaspire 1 and 2 in nine countries. *Lancet* 357: 995-1001, 2001.
316. Levine DM: Adherence to antihypertensive therapy. En Izzo JL JR, Black HR, editores. Hypertension Primer. Dallas. American Heart Association pp 291-293, 1993.
317. Mulrow PJ: WHL News: Prevention of coronary heart disease: Good news and bad news. WHL. Newsletter 78, 2001.
318. Fliser D, Ritz E: Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Diseases* 37 (1): 79-83, 2001.
319. Raji L, De Master Eugene G, Jaimies EA: Disfunción del endotelio inducida por el humo del cigarrillo: función del anión superóxido. *Journal of Hypertension*. Ed. Esp. 11: 315-334, 2001. Traducción de Journal of Hypertension 19: 891-897, 2001.