

# Proteinuria y obesidad: implicaciones de la hiperfiltración e hipertrofia glomerulares y de la hiperlipidemia

**E. Hernández y M. Praga.**

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

La incidencia exacta de la proteinuria asociada a obesidad no es bien conocida, habiéndose descrito en la literatura valores que van desde el 40 % por Preble en 1923<sup>1</sup> al 1,55 %<sup>2</sup>, junto con diversos resultados intermedios (10 %, 6,84 %)<sup>3</sup>. Uno de los factores que pueden haber influido en la disparidad de estos datos son los distintos criterios utilizados para considerar que existía proteinuria significativa. La asociación de obesidad masiva con proteinuria en rango nefrótico ha sido descrita en tan sólo 27 casos, incluyendo los cuatros pacientes de nuestro trabajo (publicado en este número)<sup>4-7</sup>. Por otra parte, no existen estudios que hayan analizado el papel que puede jugar la obesidad sobreañadida a otras patologías renales.

La patología de la proteinuria asociada a obesidad no ha sido aclarada, pero las hipótesis barajadas la ponen en relación con algunos de los temas más intensamente debatidos por los nefrólogos actualmente: la teoría de la hiperfiltración glomerular, la hipertrofia glomerular y las implicaciones de la hiperlipidemia en la patología renal. Comenzando por la hiperfiltración, estudios experimentales han demostrado que tras una reducción considerable de la masa renal funcionante, las nefronas restantes presentan una adaptación morfológica y funcional que incluye la hipertrofia y la hiperfunción<sup>8</sup>. Distintos modelos muestran que los procesos adaptativos iniciales son seguidos por una glomerulosclerosis (GS) progresiva<sup>9,10</sup>.

Brenner y cols. postularon que los cambios hemodinámicos tras la disminución de la masa renal con hiperfiltración glomerular e hiperfiltración eran la vía patogénica común responsable de la progresión de las distintas nefropatías hacia la GS y la insuficiencia renal (IR)<sup>11,12</sup>. Esta teoría se vio apoyada por la observación de que la dieta baja en proteínas prevenía el desarrollo de GS en ratas tras nefrectomía subtotal, disminuyendo también la hiperfiltración glomerular<sup>13</sup>. Posteriores estudios en el mismo modelo experimental usando un inhibidor del enzi-

ma de conversión de la angiotensina (IECA) mostraron que estos fármacos prevenían la GS al mismo tiempo que disminuían la presión hidrostática del capilar glomerular (PHCG) sin modificar la perfusión glomerular ni la tasa de filtrado, por lo que se postuló que es la hipertensión glomerular la verdadera responsable del desarrollo de GS y de la progresión de la IR<sup>14</sup>. En este sentido encontramos que la mayor parte de los modelos experimentales de nefropatía en la rata tienen un incremento de la PHCG<sup>15,19</sup> y que las maniobras terapéuticas dirigidas a reducir la PHCG previenen la GS y la progresión de la IR. Sin embargo, hay una serie de observaciones que no apoyan esta teoría. Así, la GS vista en la nefropatía por puromicina no está siempre precedida por una elevación de la PHCG<sup>20</sup>. Por otra parte, los incrementos de la PHCG en la nefropatía por adriamicina no están persistentemente seguidos por GS<sup>21</sup>. Fogo y cols. no encuentran correlación entre la PHCG y el posterior desarrollo de GS en nefropatías inducidas por adriamicina ni puromicina<sup>22</sup>, y Yoshida y cols. tampoco establecen una correlación entre la PHCG y GS en ratas con ablación renal<sup>23</sup>. Por otro lado, se han publicado estudios con distintas modalidades terapéuticas como anticoagulantes<sup>24</sup> o hipolipemiantes<sup>25</sup> que enlentecen la progresión de la GS y de la IR en ausencia de ningún efecto hemodinámico conocido. Miskell ha publicado recientemente que la síntesis de DNA (utilizado como marcador de hiperplasia renal) en el modelo de nefrectomía 5/6 aumenta antes de que el filtrado glomerular del riñón remanente comience a incrementarse<sup>26</sup>. Por tanto, y a raíz de todos estos datos, es dudoso que la hipertensión glomerular sea el único factor a considerar en el desarrollo de GS.

En modelos de ablación renal se ha evidenciado la aparición de una hipertrofia glomerular adaptativa concomitantemente con los cambios hemodinámicos antes referidos. Ichikawa y cols. han sugerido que esta hipertrofia glomerular, más que los cambios hemodinámicos, sería la responsable del desarrollo de GS<sup>27,28</sup>. Así, describen una clara correlación positiva entre el tamaño glomerular y la esclerosis glomerular leve, encontrando que en grados de esclerosis más avanzados esta correlación es negativa<sup>28</sup>. Asimismo, tanto la ausencia de GS en ratas PVG/c con glomérulos pequeños determinados ge-

Correspondencia: Dr. Manuel Praga.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital 12 de Octubre.  
Ctra. de Andalucía, Km 5,400.  
28041 Madrid.

néticamente, a pesar de tener un incremento adaptativo de la perfusión y filtrado glomerular<sup>29</sup>, como el estudio de MacKay y cols.<sup>30</sup>, en el que ratones con GS genéticamente determinada (ratones transgénicos sv<sup>40</sup>) presentan una buena correlación entre el tamaño glomerular y la severidad de la GS, sugieren también la existencia de una relación fisiopatológica entre agrandamiento glomerular y GS. Parece poco probable que la hipertrofia glomerular sea el único factor determinante del desarrollo de la GS y se propuso la necesidad de sinergismo entre hipertensión e hipertrofia glomerular para el desarrollo de GS<sup>31</sup>. Fries sugirió, de acuerdo con la ley de Laplace para la tensión de una esfera (tensión = presión × radio), que un glomérulo aumentado de tamaño presentaría una mayor tensión de la pared capilar para un mismo nivel de PHCG<sup>31</sup>. Esta sería la situación de los glomérulos hipertrofiados que les haría más sensibles al daño ocasionado por la hipertensión<sup>32</sup>. Esta hipótesis puede relacionar las observaciones del grupo de Ichikawa<sup>16, 27, 28</sup> con las de Brenner y cols.<sup>12-14</sup> en ratas con ablación renal. En relación con lo dicho anteriormente y con el tema que nos ocupa (proteinuria asociada a obesidad) es muy interesante que se haya descrito una situación de hiperfiltración glomerular en los sujetos obesos<sup>33</sup>. Igualmente se ha observado que los obesos presentan un incremento del tamaño glomerular<sup>34</sup>. No obstante, no se conoce si estas dos características (hiperfiltración e hipertrofia glomerulares) se modifican en relación con reducciones de peso o tratamientos dietéticos o farmacológicos en este tipo de pacientes. Del mismo modo, tampoco se conoce su posible papel patogénico en la aparición de proteinuria en los obesos.

Los estudios realizados tanto en humanos<sup>35, 36</sup> como en animales<sup>11, 37, 38</sup> han demostrado que los IECA enlentecen la progresión de la IR y de la GS especialmente cuando su administración es precoz<sup>39</sup>. Este efecto se piensa que está mediado hemodinámicamente y que es debido a la normalización de la PHCG. La disminución en la producción de angiotensina II induce vasodilatación de la arteriola eferente con reducción subsecuente de la PHCG<sup>40</sup>. Sin embargo, los IECA también enlentecen la GS en la nefropatía por puromicina<sup>22</sup>, situación que cursa sin elevación de la PHCG, por lo que es posible que los IECA tengan otras acciones no mediadas hemodinámicamente. Recientes estudios clínicos sugieren que los IECA tienen una acción antiproteinúrica debida a una mejoría de la permselectividad glomerular sin cambios en la hemodinámica glomerular<sup>41</sup>. Esto se ha objetivado en pacientes diabéticos<sup>42</sup> y no diabéticos<sup>43</sup>. Además, los IECA podrían actuar contrarrestando la hipertrofia glomerular, pues diversos trabajos han mostrado una influencia notable de la angiotensina II sobre los procesos de hiperplasia e hipertrofia renales<sup>28</sup>. Es interesante que en nuestro trabajo los IECA mostraron un efecto antiproteinúrico tan efectivo como la dieta hipocalórica en los pacientes obesos. Esta influencia de los IECA sobre la proteinuria asociada a obesidad no había sido descrita previamente.

La hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia son situaciones frecuentes en la obesidad, existiendo una correlación entre el grado de sobrepeso y los niveles de colesterol o triglicéridos. En 1982, Moorhead propuso que anomalías en el metabolismo lipídico podrían jugar un papel importante en la progresión del daño renal<sup>44</sup>. Posteriormente se ha planteado la hipótesis de que mecanismos patogénicos análogos a los que intervienen en la aterosclerosis sean los responsables del daño renal inducido por lípidos<sup>45, 46</sup> y que en situaciones con pérdida importante de masa renal la hiperlipemia y la hipertensión glomerular actuando juntas podrían acentuar la evolución hacia la GS y la IR<sup>47</sup>.

Estudios experimentales demostraron que la inducción dietética de hipercolesterolemias en ratas normales<sup>48</sup> o con nefropatía por puromicina<sup>49</sup> acelera la progresión de la GS. La realización de nefrectomía unilateral a ratas Zucker espontáneamente obesas e hiperlipémicas empeora la evolución de la GS e induce cambios en la composición de los lípidos tisulares renales con un aumento de los ésteres de colesterol corticales que se correlacionan positivamente con el daño glomerular y tubulointerstitial<sup>46</sup>. Estos hallazgos son similares a los descritos en ratas normales sometidas a una dieta hipercolesterolémica y sugieren que anomalías específicas en el metabolismo lipídico son importantes en la progresión del daño renal<sup>50</sup>. En este sentido ha sido publicado recientemente que una dieta hipercolesterolémica podría inducir un incremento de la PHCG en ratas normales<sup>50</sup>, situación que a su vez también podría contribuir a la progresión de la lesión renal<sup>47</sup>.

Se ha comprobado con distintos modelos animales de nefropatía experimental que el tratamiento hipolipemiante disminuye la proteinuria y el grado de GS. Kasiske demostró que el ácido clofibrato y el mevilonin reducen la GS en ratas con nefrectomías 5/6 sin modificaciones aparentes de la hemodinámica glomerular<sup>51</sup>. Este tratamiento también disminuyó la GS en las ratas Zucker espontáneamente obesas, que representan un modelo de GS genéticamente determinado sin componente inmune ni hemodinámico<sup>52</sup>. Asimismo se ha comunicado que la lovastatina es más eficaz que el enalapril, frenando la aparición de proteinuria y retrasando la progresión de GS en ratas Dahl sal-sensibles<sup>53</sup> y que ambos fármacos pueden ejercer un efecto sinérgico reduciendo la GS en ratas con nefritis nefrotóxica<sup>54</sup>.

Hasta qué punto pueden contribuir las alteraciones del metabolismo lipídico en humanos al deterioro de la función renal es una pregunta para la que no tenemos respuesta en el momento actual. Igualmente, tampoco conocemos su relación patogénica con la proteinuria asociada a obesidad. Aunque nuestros datos no mostraron relación evidente entre variaciones de los lípidos y proteinuria, se trata de un tema a estudiar más profundamente, dada la gran frecuencia de las hiperlipidemias en los sujetos obesos.

## Bibliografía

1. Preble WE: Obesity: observations on one thousand casete. *Boston Med Surg J*, 617-623, 1923.
2. Goldszer R, Iruine J, Lazarus JM, Gottlieb M y Solomon M: Renal findings in obese humans. *Kidney Int*, 25:165, 1984.
3. Kobrin S, Levine G y Raja RM: Renal function in prolonged obesity. *Kidney Int*, 35:229, 1989.
4. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL y Swenson RS: The nephrotic syndrome: A complication of massive obesity. *Ann Intern Med*, 81:440-447, 1974.
5. Warnke RA y Kempson RL: The nephrotic syndrome in massive obesity. *Arch Pathol Lab Med*, 102:431-438, 1978.
6. Kasiske BL y Crosson JT: Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med*, 146:1105-1109, 1986.
7. Wesson DE, Zurtzman NA y Frommer JP: Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. *Nephron*, 40:235-237, 1985.
8. Kaufman J, DiMeola HJ, Siegel N et al.: Compensatory adaptation of structure and function following progressive renal ablation. *Kidney Int*, 6:10-17, 1974.
9. Shimmara T y Morrison AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixty nephrectomized rats. *Am J Pathol*, 79:95-106, 1975.
10. Parkenson ML, Cloffsten PE y Klahr S: Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. *Kidney Int*, 9:407-417, 1976.
11. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG et al.: Hyperfiltration in remnant nephrons a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*, 241:F85-F93, 1981.
12. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*, 23:647-655, 1983.
13. Hostetter TH, Rennke HG y Brenner BM: Compensatory renal hemodynamic injury. A final common pathway of residual nephron destruction. *Am J Kidney Dis*, 1:310-314, 1982.
14. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG y Brenner BM: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest*, 76:612-619, 1985.
15. Meyer TW y Rennke MG: Progressive glomerular injury after limited renal infarction in the rat. *Am J Physiol*, 254:F856-F862, 1988.
16. Yoshida Y, Fogo A e Ichikawa J: Glomerular hemodynamic changes vs hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int*, 35:654-660, 1989.
17. El Nahas AM, Zoob SN, Evans DJ y Rees AJ: Chronic renal failure after nephrotoxic nephritis in rats: contribution to progression. *Kidney Int*, 32:173-180, 1987.
18. Ichikawa J, Hoyer JR, Seiler MW y Brenner BM: Mechanism of glomerulotubular balance in the setting of heterogeneous glomerular injury. *J Clin Invest*, 69:185-198, 1982.
19. Hostetter TH, Troy JL y Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int*, 19:410-415, 1981.
20. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer IR et al.: Role for intrarenal mechanism in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest*, 71:91-103, 1983.
21. O'Donnell MP, Michel J, Kasiske BL et al.: Adriamycin induced chronic proteinuria: a structural and functional study. *J Lab Clin Med*, 106:62-67, 1985.
22. Fogo A, Yoshida Y, Glick AD et al.: Serial micropuncture analysis in two rat models of glomerular sclerosis. *J Clin Invest*, 82:322-330, 1988.
23. Yoshida Y, Fogo A, Shiraga H et al.: Serial micropuncture analysis of single nephron in subtotal renal ablation. *Kidney Int*, 33:855-867, 1988.
24. Olson JL: The role of heparin as a protective agent following reduction of renal mass. *Kidney Int*, 25:376, 1984.
25. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP y Keane WF: Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int*, 33:667-672, 1988.
26. Miskell CA y Simpson DA: Hyperplasia precedes increased glomerular filtration rate in rat remnant kidney. *Kidney Int*, 37:758-766, 1990.
27. Yoshida Y, Fogo A e Ichikawa I: Glomerular hypertrophy has a greater impact on glomerular sclerosis than the adaptative hyperfunction in remnant nephrons. *Kidney Int*, 33:327, 1988.
28. Yoshida Y, Kawamura T, Ikoma M, Fogo A e Ichikawa I: Effects of antihypertensive drugs on glomerular morphology. *Kidney Int*, 36:626-635, 1989.
29. Groud J, Buerkers JYB, Schiltjuis MS et al.: Analysis of renal structural and function features in two rat strain with a different susceptibility to glomerular sclerosis. *Lab Invest*, 54:77-83, 1986.
30. Mackay K, Striker LJ, Stauffer JW, Agodoa LV y Striker GE: Relationship of glomerular hypertrophy and sclerosis: studies in SV 40 transgenic mice. *Kidney Int*, 37:741-748, 1990.
31. Fries JH, Sandstrom D, Meyer TW y Rennke MG: Glomerular hypertrophy and epithelial cell injury are determinants of progressive glomerulosclerosis in the rat. *Kidney Int*, 33:3374, 1988.
32. El Nahas: Glomerulosclerosis: insights into pathogenesis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 31:752-759, 1989.
33. Brochner-Monteson J, Rickers H y Bolsler J: Renal function and body composition before and after intestinal bypass operation obese patients. *Scand J Clin Lab Invest*, 40:695-702, 1980.
34. Kasiske BL y Napier J: Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol*, 5:45-50, 1985.
35. Ruilope LM, Miranda B, Morales JM et al.: Converting enzyme inhibition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 2:120-126, 1989.
36. Mann J y Ritz E: Preservation of kidney function by use of converting enzyme inhibition for control of hypertension. *Lancet*, 2:622, 1987.
37. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Reversing glomerular hypertension stabilizes glomerular injury. *Kidney Int*, 31:752-759, 1987.
38. Herrera-Acosta W, Gabbai F, Tapia E et al.: Effect of captopril and hydrochlorothiazide on glomerular haemodynamics and histological damage in Goldblatt hypertension with partial renal ablation. *J Hypert*, 4:S275-S278, 1986.
39. Ikoma M, Kawamura T, Fogo A e Ichikawa J: Prevention of sclerosis by angiotensin converting enzyme inhibitor (CEI) is effective only on glomeruli with ongoing hypertrophy. *Kidney Int*, 37:568, 1990.
40. Keane WF, Anderson S, Aurell M, De Zeeuw D, Narins RG y Pover G: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. *Ann Intern Med*, 111:503-516, 1989.
41. Heeg JE, Zeeuw D de, Stelwagen T y De Jong PE: Mechanism of the antiproteinuric effect of ACE inhibition. *Kidney Int*, 37:508, 1990.
42. Ruggenenti P, Viberti G, Battaglia C, Pertienci E, Remuzzi G y Remuzzi A: Low-dose enalapril (EN) and glomerular selective function in insulin dependent diabetics (IDD). *Kidney Int*, 37:519, 1990.
43. Thomas DM, Hillis AN, Davis M, Coles GA y William JD: Enalapril treats the proteinuria of membranous glomerulonephritis (MGN) without detriment to renal hemodynamics. *Kidney Int*, 37:261, 1990.
44. Moorhead JF, El Nahas M, Chan MK y Varqese Z: Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet*, 2:1309-1311, 1982.
45. Keane WF, Kasiske BL y O'Donnell MP: Lipids and progressive glomerulosclerosis. *Am J Nephrol*, 8:261-271, 1988.
46. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF y Philips F: Effects of reduced renal mass on tissue lipids and renal injury in hyperlipidemic rats. *Kidney Int*, 35:40-47, 1989.
47. Keane WF, Kasiske BL y O'Donnell MP: Hyperlipidemia and the progression of renal disease. *Am J Clin Nutr*, 47:157-160, 1988.
48. Peric-Golia L y Peric-Golia M: Aortic and renal lesions in hypercholesterolemic adult, male, virgin Sprague-Dawley rats. *Atherosclerosis*, 46:57-65, 1983.
49. Diamond JR y Kamowsky ML: Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol. *Kidney Int*, 32:671-678, 1987.

50. Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG et al.: Renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Kidney Int*, 37:880-889, 1990.
51. Kasiske BL, O'Donnell MP, Garvis WJ y Keane WF: Pharmacologic treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in rats 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure. *Circ Res* 62(2):367-374, 1988.
52. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP y Keane WF: Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int*, 33:667-672, 1988.
53. O'Donnell MP, Kasiske BL, Schmitz PG, Kartz SA y Keane WF: Contrasting effect of Lovastatin (L) and enalapril (E) in glomerular injury in Dahl salt-sensitive (S). *Kidney Int*, 37:391, 1990.
54. Ribin R, Sablay L y Neugarten J: Antihypertensive and lipid-lowering therapy act synergistically to ameliorate renal injury in nephrotoxic serum nephritis. *Kidney Int*, 37:519, 1990.