Relación entre obesidad y desarrollo de insuficiencia renal

E. Morales Ruiz y M. Praga Terente

Servicio de Nefrología. Hospital Doce de Octubre. Madrid. España

La incidencia de la glomerulopatía asociada a la obesidad está alcanzando proporciones tremendas durante la última década. La lesión más frecuentemente encontrada en las biopsias renales de los pacientes obesos con proteinuria es la glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de proteinuria e insuficiencia renal en la población sana. Los mecanismos por los que la obesidad puede inducir proteinuria son desconocidos, aunque existen evidencias que apuntan hacia la participación de factores hemodinámicos, hiperlipidemia y un aumento de sustancias vasoactivas y fibrogénicas, entre las que se incluyen la angiotensina II, insulina, leptina y el factor transformador de crecimiento beta. La pérdida de peso produce una marcada reducción de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El aumento del índice de masa corporal es un factor de riesgo para el desarrollo de proteinuria o insuficiencia renal en pacientes con disminución de la masa renal funcionante (uninefrectomizados o agenesia renal). Aunque los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina han mostrado una acusada influencia favorable sólo temporalmente, la pérdida de peso produce un descenso en la proteinuria en las nefropatías crónicas proteinúricas de cualquier entidad. La prevención y tratamiento de la obesidad debe ser un objetivo primordial dentro de los pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica.

Palabras clave: *obesidad, proteinuria, hiperfiltración, glomeruloesclerosis focal.*

Relationship between obesity and development of kidney failure

The incidence of obesity-related glomerulopathy has been reaching tremendous proportions over the last decade. The most frequently found lesion in kidney biopsies of obese patients with proteinuria is focal segmental glomerulosclerosis. Different epidemiological studies have demonstrated that obesity is an important risk factor for the development of proteinuria and renal failure in the normal population. The mechanisms by which obesity may induce proteinuria are unknown. However, there is evidence that points towards the participation of hemodynamic, hyperlipidemic factors and an increase of vasoactive and fibrogenic substances, which include angiotensin II, insulin, leptin and growth transforming factor-beta. Weight loss produces a marked reduction of the renin-angiotensin-aldosterone system. Body mass index increase is a risk factor for the development of proteinuria of kidney failure in patients with decreased functioning kidney mass (nephrectomized or renal agenesis). Although the angiotensin converting enzyme inhibitors have demonstrated a striking favorable influence, only temporally, weight loss produces a decrease in proteinuria in chronic proteinuric nephropathies of any disease. Prevention and treatment of obesity should be a primary objective within diabetic and no-diabetic patients with chronic kidney disease.

Key words: *obesity, proteinuria, hyperfiltration, focal glomeruloesclerosis.*

Introducción

La relación entre obesidad y proteinuria es conocida desde hace más de dos décadas, cuando aparecieron los primeros estudios donde una minoría de obesos desarrollaban proteinuria[1]. La glomeruoesclerosis segmentaria y focal (GSF) es la lesión histológica más frecuentemente encontrada en las biopsias renales de estos pacientes[2]. Estudios recientes muestran que la nefropatía asociada a la obesidad es un diagnóstico cada vez más frecuente[3]; por otra parte, estudios epidemiológicos de reciente publicación muestran de manera inequívoca una estrecha relación entre el índice de masa corporal (IMC), el parámetro más preciso para cuantificar el grado de obesidad, y el riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica (IRC) en la población sana[4]. Es probable que un mejor conocimiento de

Correspondencia:
E. Morales Ruiz.
Servicio de Nefrología.
Hospital Doce de Octubre.
Avda. Andalucía, s/n.
28041 Madrid. España.
Correo electrónico: emoralesr@senefro.org

Recibido: 20 de noviembre de 2006.
Aceptado: 18 de junio de 2007.

esta entidad haya colaborado en un aumento tan significativo, pero teniendo en cuenta las proporciones epidémicas que la obesidad ha alcanzado en las sociedades desarrolladas, las complicaciones renales de la misma pueden constituir un problema clínico en aumento en los próximos años.

La obesidad como factor de riesgo en el desarrollo de insuficiencia renal

Los sujetos obesos presentan un riesgo muy superior de desarrollar hiperlipidemia, complicaciones cardiovasculares, hipertensión, diabetes mellitus y síndrome de apnea del sueño[5]; sin embargo, existe poca información acerca de la relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar IRC. Sin embargo, en los últimos años aparecen nuevas publicaciones que responden a la pregunta que relaciona el IMC con el riesgo de desarrollar IRC. Fox et al[4], en un estudio realizado sobre la población americana con 2.585 participantes con función renal normal, intentaron establecer qué factores de riesgo influían en el desarrollo de la insuficiencia renal. Después de un seguimiento de 18 años, el 9,4% (244/2.585) de los participantes desarrollaron IRC, definida como un filtrado glomerular (FG) inferior a 59,2 ml/min/1,73 m^2 en mujeres e inferior a 64,2 ml/min/1,73 m^2 en varones. El IMC era un factor de riesgo significativo (*odds ratio* [OR]: 1,23) para el desarrollo de la insuficiencia renal junto a la edad, el FG basal y otros factores de riesgo cardiovascular clásicos (diabetes, hipertensión, valores bajos de colesterol HDL y el tabaco). Otras publicaciones más recientes han confirmado estos datos, la influencia del IMC en la evolución de la función renal de la población general. Hsu et al[6] realizaron un estudio epidemiológico sobre 320.252 sujetos que voluntariamente fueron estudiados entre 1964 y 1985. Durante el seguimiento encontraron 1.471 casos de IRC avanzada; dentro de esta población, el IMC elevado era un factor de riesgo altamente significativo para el desarrollo de la insuficiencia renal después del ajuste de otras variables. Cuando estos sujetos se comparaban con la población con peso inferior (IMC inferior a 25 kg/m^2), el riesgo relativo para el desarrollo de la IRC era de 1,87 para aquellos que tenían sobrepeso (IMC: 25-29 kg/m^2), de 3,57 para aquellos que tenían una obesidad tipo I (IMC: 30-34,9 kg/m^2), de 6,12 para aquellos con una obesidad tipo II (IMC: 35-39,9 kg/m^2) y de 7,07 para aquellos que presentaban una obesidad tipo III (IMC superior a 40 kg/m^2).

Gelber et al[7] en un estudio sobre una cohorte de 11.104 participantes sanos encontraron que 1.377 participantes (12,4%) habían desarrollado IRC (definida como un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m^2) después de 14 años de seguimiento. El estudio demuestra cómo, basalmente, un elevado IMC era un factor de riesgo para el desarrollo de la IRC. Si se comparaban los participantes con un IMC inferior a 22,7 kg/m^2 con aquellos con un IMC superior a 26,6 kg/m^2 presentaban una OR de 1,45. Por otro lado, aquellos participantes que durante el seguimiento aumentaban el IMC en más de un 10% tenían un incremento significativo para el desarrollo de la IRC (OR: 1,27). Por último, señalar cómo los datos recogidos por el Programa de Detección y Seguimiento de la Hipertensión también han confirmado la asociación entre la insuficiencia renal y la obesidad[8]. En este trabajo podemos observar cómo en 5.897 pacientes hipertensos sin insuficiencia renal basal la incidencia de IRC a los 5 años era de un 28% en los pacientes hipertensos con un IMC normal, 31% en los pacientes con sobrepeso y 34% en los pacientes obesos. Ambos grupos, el de sobrepeso (OR: 1,21) y los obesos (OR: 1,40), eran importantes factores de riesgo para el desarrollo de IRC a los 5 años de seguimiento. Un dato interesante a destacar era que si excluíamos a los pacientes con diabetes mellitus tipo II, el sobrepeso y la obesidad continuaban siendo factores de riesgo (OR: 1,22, y OR: 1,38, respectivamente).

Presentación clínica

Una de las deficiencias de estos importantes estudios epidemiológicos es la ausencia de los hallazgos clínicos encontrados en los participantes que desarrollaron esta complicación. La glomerulopatía asociada a la obesidad puede ser explicada por distintos mecanismos patogénicos, pero su presentación clínica habitual consiste en una proteinuria de rango variable, sin alteraciones del sedimento urinario destacables[9,10]. La aparición de proteinuria precede a la pérdida del FG a lo largo de los años[3,11,12]. En no pocos casos la proteinuria alcanza un rango nefrótico y en nuestra experiencia puede ser masiva, con eliminaciones superiores a los 15-20 g cada 24 horas. No obstante, no se observan las características típicas del síndrome nefrótico (hipoproteinemia, hipoalbuminemia) incluso en aquellos pacientes con proteinuria de mayor cuantía[13-15]. Esta ausencia de repercusión bioquímica de la proteinuria (es decir, proteinuria nefrótica pero sin síndrome nefrótico bioquímico) se ve también en otras entidades cuya base patogénica es la hiperfiltración (disminución de masa renal funcionante, nefropatía del reflujo) y tiene una considerable importancia práctica para el diagnóstico diferencial con otras entidades glomerulares. Por otra parte, dada la ausencia

de hipoalbuminemia y edema, bastantes casos se detectan de manera casual, cuando ya la enfermedad (insuficiencia renal, lesiones de glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial) está muy avanzada. En este sentido realizamos un estudio[11] en 15 pacientes obesos (IMC superior a 30 kg/m^2) con lesiones de GSF observadas mediante biopsia renal. Comparamos este grupo de GSF asociada a obesidad (GSF-O) con un grupo control de 15 pacientes con GSF idiopática (GSF-I), seleccionados en base a una función renal similar. El seguimiento medio fue de 82±57 meses en los casos de GSF-O (36-204) y de 64±38 en los de GSF-I (30-190). La proteinuria media en el momento de la biopsia en los pacientes con GSF-O fue de 3,1±2 g/24 horas (0,9-8,7 g/24 horas). La proteinuria alcanzaba rango nefrótico en 6 pacientes (40%) en el momento de la biopsia, y durante el seguimiento 12 (80%) de los pacientes con GSF-O presentaron proteinuria > 3,5 g/24 horas. No obstante, ninguno de estos pacientes presentó edema ni las características bioquímicas habituales del síndrome nefrótico. La proteinuria fue de mayor cuantía en los casos con GSF-I (6,5±4,2 g/24 horas) y la mayoría de los pacientes de este grupo mostraron edema y las repercusiones características del síndrome nefrótico a lo largo del seguimiento. Ningún paciente con GSF-O presentó reducciones de peso significativas y persistentes a lo largo del seguimiento, siendo el IMC de 35±5,2 kg/m^2 al inicio del seguimiento y de 34,6±4,2 kg/m^2 al final del mismo. Se observó una correlación significativa entre el IMC y la proteinuria a lo largo del seguimiento ($r=0,45$; $p< 0,05$). La proteinuria tendió a incrementarse, pasando de 3,1 ± 2 g/24 horas a 4,1±3,3 g/24 horas al final del seguimiento. Siete (46%) pacientes con GSF-O mostraron un deterioro progresivo de la función renal y 5 de ellos comenzaron diálisis crónica. Los 8 restantes mantuvieron una función renal estable a lo largo del seguimiento. La diferencia básica entre los pacientes que mantuvieron función renal estable durante el seguimiento y aquellos en los que se mostró un deterioro progresivo correspondió a la función renal inicial, que era normal en los primeros y ya estaba deteriorada en los segundos. La probabilidad de supervivencia renal sin diálisis tras 5 años de seguimiento fue del 77% en la GSF-O y del 52% en la GSF-I ($p<0,05$) y tras 10 años del 51% y 30%, respectivamente ($p<0,05$) (fig. 1). Las causas fisiopatológicas de esta ausencia de repercusión bioquímica de la proteinuria secundaria a obesidad son desconocidas. En un estudio previo presentamos evidencia de que los pacientes con proteinuria masiva sin repercusión bioquímica (la mayoría debidas a procesos de hiperfiltración) mostraban unas eliminaciones urinarias de β-2 microglobulina y de diversas enzimas tubulares como la N-acetil-B-glucosaminidasa (NAG) significativamente inferiores a las de los enfermos con proteinurias similares, pero con síndrome nefrótico bioquímico completo[14]. Este dato podría apuntar a un diferente manejo tubular de las proteínas filtradas en el glomérulo: en las nefropatías por hiperfiltración la reabsorción y degradación tubular de las proteínas podría ser menor que en otras enfermedades causantes de síndrome nefrótico, colaborando así en la menor repercusión bioquímica de la pérdida proteica. No obstante, no se han publicado más datos experimentales que profundicen en este aspecto. La utilidad de la ausencia/presencia de repercusión bioquímica de cara al diagnóstico diferencial de una proteinuria nefrótica ha sido reconocida por diversos autores[16].

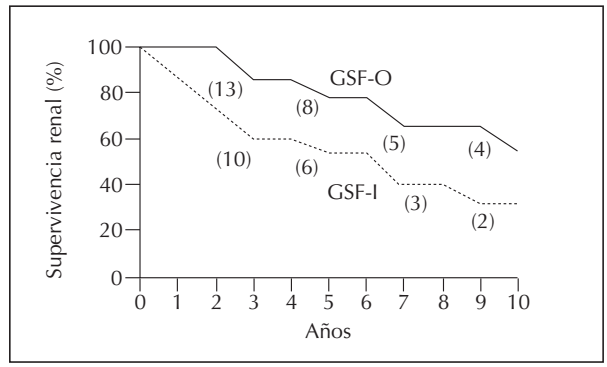

Fig. 1. Supervivencia renal en los pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria focal (GSF) asociada a la obesidad y los pacientes con GSF-idiopática. Los números entre paréntesis representan el número de pacientes que existían en cada grupo durante el seguimiento.

Patogenia

Henergar et al[17] observaron los cambios fisiológicos e histológicos renales ocurridos en perros obesos sometidos a una dieta rica en grasas. Los primeros hallazgos observados fueron la expansión de la cápsula de Bowman, un incremento de la matriz mesangial y el engrosamiento de las membranas basales. Estos cambios estaban asociados con fenómenos de hiperfiltración glomerular, incremento del flujo plasmático renal (FPR), ligeros aumentos de la presión arterial, aumento de la actividad de la renina plasmática e hiperinsulinemia. Entre los diversos mecanismos patogénicos relacionados con la glomerulopatía asociada a la obesidad se han propuesto fenómenos hemodinámicos como la hiperfiltración, histológicos como la hipertrofia glomerular y el incremento de síntesis de sustancias vasoactivas, fibrogénicas y la hiperlipidemia[18,19].

Cambios hemodinámicos

Los mecanismos por los que la obesidad puede inducir proteinuria y lesiones de GSF son desconocidas, aunque existen evidencias que apuntan hacia la participación de los fenómenos de hiperfiltración glomerular. En los sujetos obesos se ha observado que los FG muy elevados, característicos de la hiperfiltración, son habituales[20]. Chagnac, en un estudio realizado en sujetos obesos, pudo comprobar cómo el FG se incrementaba en un 51% y el FPR en un 31% superior al del grupo control[21]. Además, presentan el perfil hemodinámico característico de la hiperfiltración, con vasodilatación preglomerular y aumento de la fracción de filtración. Dado que el desarrollo de lesiones de GSF es el resultado histológico final de las situaciones de hiperfiltración, tanto experimentales como clínicas, se podría concluir, sin más, que la nefropatía de la obesidad es otra patología mediada por hiperfiltración[19]. Estos datos se suman a los hallazgos encontrados en los pacientes obesos que, después de drásticas pérdidas de peso tras cirugías bariátricas, presentan un descenso del FG[22]. Por otro lado, estudios sobre pacientes obesos encuentran un incremento en la reabsorción de sodio; este factor podría tener un papel fundamental en los fenómenos de vasodilatación de la arteriola aferente glomerular y consecuentemente en la transmisión del incremento de presión sobre el capilar glomerular[23]. En este sentido, Bickel et al[24], en un estudio realizado en ratas obesas Zucker, pudieron observar cómo existía un incremento selectivo de tres transportadores diferentes del sodio: la subunidad alfa de la bomba sodio-potasio ATPasa, el cotransportador sodio-cloro sensible a la tiazida y la subunidad beta del canal del sodio epitelial.

Hiperlipidemia

Dado que la hiperlipidemia es muy común entre los pacientes obesos, algunos estudios experimentales han intentado demostrar la relación entre las alteraciones lipídicas y las anormalidades glomerulares inducidas por la obesidad. Jiang et al[25] administraron dietas ricas en grasas a los ratones C57BL/6J: estos animales desarrollaron obesidad, hiperglucemia e hiperinsulinemia en comparación con el grupo control. La expresión renal de las proteínas reguladoras de los esteroles (SREBP-1 y SREBP-2) se incrementó significativamente en el grupo de las ratas obesas, y este incremento dio lugar a una acumulación renal de colesterol y triglicéridos, junto con un incremento significativo del factor inhibidor del plasminógeno (PAI-1), del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el colágeno tipo IV y la fibronectina. La glomeruloesclerosis y el desarrollo de proteinuria demostraron una fuerte asociación con la acumulación de estos factores. Todos estos hallazgos experimentales podrían tener una gran trascendencia clínica, dado el gran porcentaje de pacientes obesos con insuficiencia renal y trastornos lipídicos. No obstante, no ha sido demostrado aún que el tratamiento con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes mejore o prevenga la aparición de complicaciones renales.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

El tejido adiposo, especialmente el visceral, es una fuente reconocida de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Los sujetos obesos tienen normalmente un incremento de la actividad plasmática de la renina, del angiotensinógeno, de la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y de la angiotensina II[23]. La obesidad estaría implicada en la activación del SRAA, el cual puede tener un papel crucial en los cambios hemodinámicos anteriormente mencionados. Por otro lado, es conocida la interrelación entre la actividad del SRAA y el desarrollo de la hiperinsulinemia, el estrés oxidativo y los fenómenos inflamatorios que típicamente acompañan al sobrepeso y la obesidad[26,27].

En un estudio experimental realizado por Blanco et al[28], usando el modelo de ratas obesas Zucker, estudiaron la influencia del uso de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), quinalapril y de la atorvastatina sobre el daño inicial de los podocitos. El quinalapril era capaz de normalizar la proteinuria, los niveles de colesterol, las anormalidades glomerulares, así como la morfología podocitaria. Sin embargo, la atorvastatina mejoraba pero no normalizaba estas alteraciones. Engeli et al[29] estudiaron la influencia de la pérdida de peso en mujeres obesas menopáusicas sobre los factores del SRAA. Los niveles plasmáticos de angiotensinógeno, renina, aldosterona y actividad de la ECA eran superiores en las mujeres obesas frente a las no obesas. Una reducción de peso del 5% con una dieta hipocalórica iba acompañada de una reducción de los niveles de angiotensinógeno (27%), renina (43%), aldosterona (31%) y actividad de la ECA (12%); asimismo existía un descenso significativo de la presión arterial.

Estudios recientes han demostrado que los valores plasmáticos de aldosterona son desproporcionadamente superiores en los pacientes obesos hipertensos, especialmente en aquellos con una obesidad abdominal[30]; esta elevación es independiente de los valores plasmáticos de la actividad de la renina. Los adipocitos humanos pueden secretar parcialmente determinados fac-

tores que influyen en la síntesis de la aldostenona en las glándulas adrenales[31]. Estos datos sugieren que los pacientes obesos podrían ser particularmente sensibles al efecto antiproteinúrico, renoprotector y cardioprotector de los antagonistas del receptor de la aldosterona[32].

Otras sustancias vasoactivas y fibrogénicas

Insulina
Los obesos presentan característicamente una resistencia a la insulina; esta hiperinsulinemia puede colaborar en los cambios hemodinámicos referidos[27]. Además, la insulina estimula la síntesis de diversos factores de crecimiento (incrementa el RNAm del colágeno I, colágeno IV, fibronectina, TGF-β1) que conducen a la formación de esclerosis glomerular en modelos experimentales de nefropatía[33]. En este sentido, Baylis et al[34], en un estudio realizado en ratas obesas Zucker (ZDF/Gmi, fa/fa), comparan los beneficios observados con agonistas del receptor γ del peroxisoma proliferador activado (PPARγ) frente a los IECA o su combinación. Ambos fármacos eran efectivos en la reducción de la proteinuria y del daño histológico renal. Sin embargo, los agonistas PPARγ eran superiores en renoprotección comparado con los IECA.

Leptina
Los sujetos obesos muestran niveles elevados de leptina, hormona producida por los adipocitos y que influye decisivamente en la regulación de la alimentación. Estudios recientes han mostrado que la administración de leptina a animales de experimentación induce la aparición de proteinuria y lesiones de glomeruloesclerosis, en paralelo con un incremento de la síntesis de TGF-β, factor de crecimiento con una marcada capacidad para la formación de esclerosis-fibrosis[35]. De confirmarse esta implicación de la leptina en la génesis de la esclerosis glomerular, abriría nuevas posibilidades de investigación y tratamiento en las nefropatías por obesidad.

TGF-β1
Este factor tiene un papel primordial en la patogénesis de la glomeruloesclerosis. Ziyadeh et al[36], en un estudio experimental con ratas db/db, un modelo genético de diabetes mellitus tipo 2, las cuales después de 10-20 semanas de trastornos metabólicos desarrollaban proteinuria y esclerosis glomerular. La administración de un anticuerpo monoclonal contra el TGF-β1 (α-T) prevenía el incremento del colágeno tipo IV y de la fibronectina, conjuntamente con una mejoría del FG.

Estrógenos
En estudios experimentales realizados en ratas obesas Zucker se podía observar cómo las ratas hembras tenían una mayor tendencia al desarrollo de la nefropatía. Tras realizar una ovariectomía se producía una disminución de la proteinuria y de la esclerosis glomerular. Por otro lado, la administración de suplementos de estrógenos en estos animales favorecía el depósito glomerular de apolipoproteínas A-IV y B y un incremento en la expresión glomerular de desmina y colágeno tipo IC, factores favorecedores de las lesiones histológicas renales de la glomeruloesclerosis[37].

Fenómenos inflamatorios, estrés oxidativo

Entre los hallazgos encontrados en los diferentes estudios experimentales está el que el tejido adiposo central es rico en numerosas citocinas inflamatorias (proteína C reactiva [PCR], factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α], interleucina 6, PAI-1, resistina, adiponectina), y del estrés oxidativo, especialmente mediado por el incremento en la producción de angiotensina II[26,27]. Las implicaciones del estrés oxidativo en el daño renal asociado a la obesidad también han sido estudiadas en un modelo de experimentación animal, las ratas espontáneamente hipertensas NIH-corpulent, SHR/NDmcr-cp(cp/cp). Una dieta hipocalórica en estos animales daba lugar a un descenso de la proteinuria y una mejoría de la glomeruloesclerosis, así como del contenido de pentosidina renal y de los productos finales de la glucosilación[38]. Wu et al[39] estudiaron el patrón de genes implicados en las biopsias renales de seis pacientes con glomerulopatía asociada a la obesidad. Con respecto a un grupo control encontraron un incremento en la expresión de los genes relacionados con el metabolismo lipídico, la inflamación y la resistencia a la insulina. La lista de estos genes incluía receptores de la lipoproteína de baja densidad, proteína 3 transportadora de los ácidos grasos, proteína 1 transportadora de la regulación de los esteroles, TNF-alfa, señal de transducción de la interleucina-6, interferón gamma, transportador 1 de la glucosa, receptor de la leptina, receptor gamma de la actividad de proliferación del peroxisoma y el factor de crecimiento del endotelio vascular.

Relación entre la obesidad y el número de nefronas funcionantes

Cuando un proceso patológico, de la etiología que sea, provoca una disminución de nefronas funcionantes, se produce en las restantes una serie de cambios hemodinámicos que a largo plazo van a resultar nocivos para el funcionamiento de las nefronas remanentes[40]. Las patologías renales que cursan con una reducción de la masa renal funcionante (nefropatía por reflujo, resecciones quirúrgicas del parénquima re-

nal) son el modelo experimental humano de los modelos experimentales animales de la teoría de la hiperfiltración (nefrectomías 3/4 ó 5/6). Mientras algunos pacientes con estas patologías renales desarrollan progresivamente la aparición de proteinuria y el desarrollo de la insuficiencia renal, otros mantienen una función renal normal y ausencia de proteinuria a lo largo de su seguimiento. Algunos estudios clínicos sugieren cómo la obesidad podría ser un factor clave para explicar la discrepancia entre ambos cuadros evolutivos[41].

En un estudio realizado por nuestro servicio seleccionamos una cohorte de 73 pacientes sometidos a uninefrectomía[42]. Observamos cómo 53 de los 73 pacientes estudiados presentaban una función renal normal con proteinuria negativa (grupo I). En los restantes 20 pacientes (grupo II) se detectó proteinuria (3,4 ± 3,1 g/24 horas). El tiempo transcurrido entre la nefrectomía y la aparición de proteinuria en los pacientes del grupo II había sido de 10,1 ± 6,1 años. Trece pacientes del grupo II habían desarrollado, además de la proteinuria, IRC (creatinina sérica en el momento del estudio transversal 3,9 ± 3,2 mg/dl). El tiempo transcurrido entre la aparición de proteinuria y la detección de la IRC en estos casos fue de 4,1 ± 4,3 años. La IRC mostró un curso lentamente progresivo en la mayoría de estos casos. En el análisis detallado de las diferentes variables, encontramos cómo existía una clara diferencia en cuanto al IMC en el momento de la nefrectomía, que fue significativamente mayor en los pacientes del grupo II: 31,6 ± 5,6 frente a 24,3 ± 3,7 kg/m^2 ($p<0,001$). A lo largo del seguimiento se mantuvo esta diferencia, con un peso corporal y un IMC significativamente mayor en los pacientes del grupo II, que desarrollaron proteinuria/insuficiencia renal. La probabilidad de mantener una proteinuria negativa a los 10 años de la nefrectomía en los sujetos con obesidad era del 40% y a los 20 años del 8%. Por el contrario, en los sujetos no obesos en el momento de la nefrectomía estos porcentajes eran del 93% y 77%, respectivamente ($p<0,001$). En cuanto a la función renal, la probabilidad de mantener una función renal normal a los 10 años de la nefrectomía era del 70% en los obesos y del 98% en los no obesos ($p<0,001$). A los 20 años de la nefrectomía estos porcentajes eran del 35% y 91%, respectivamente ($p < 0,001$) (fig. 2). El único parámetro que se correlacionaba de forma significativa con el riesgo de desarrollar proteinuria/insuficiencia renal tras la uninefrectomía fue el IMC en el momento de la nefrectomía (OR: 1,34).

En otro estudio realizado con 54 pacientes con agenesia renal unilateral o reducción del 75% de la masa renal encontramos cómo el IMC era el único factor estadísticamente significativo

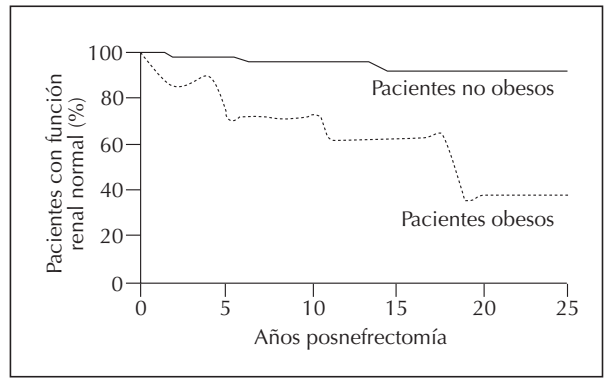

Fig. 2. Curvas de probabilidades de los pacientes con función renal normal en el grupo de pacientes obesos (línea sólida) y pacientes no obesos (línea discontinua) (test de log-rank, $p<0,001$).

asociado al desarrollo de proteinuria y de IRC[43]. A lo largo del seguimiento encontramos que el 45% de los pacientes desarrollaron IRC o proteinuria sin que ninguno de estos datos existiera basalmente. El IMC era el factor más importante que diferenciaba entre los pacientes que desarrollaban estas alteraciones renales y los que no las presentaron a lo largo del seguimiento, IMC: 27 ± 3,6 kg/m^2 frente al 21,6 ± 2,6 kg/m^2, respectivamente. La probabilidad de mantener una proteinuria negativa a los 5 años en los sujetos con obesidad era del 25% y a los 15 años, del 13%. Por el contrario, en los sujetos no obesos era del 100% y 92%, respectivamente ($p<0,001$). En cuanto a la función renal, la probabilidad de mantener una función renal normal a los 5 años era del 75% en los obesos y del 100% en los no obesos ($p<0,001$). A los 15 años de seguimiento estos porcentajes eran 62% y 100%, respectivamente ($p<0,001$) (fig. 3).

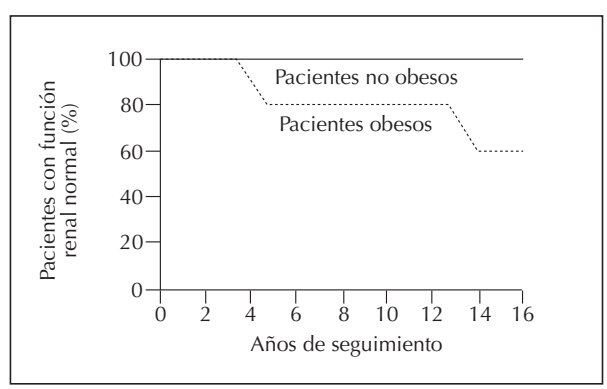

Fig. 3. Curvas de probabilidades de los pacientes con función renal normal en el grupo 1: pacientes con un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m^2 (línea sólida) y pacientes con IMC < 25 kg/m^2 (línea discontinua) (test de log-rank, $p<0,02$).

La relación entre la obesidad y la reducción del número de nefronas funcionantes tiene una aparente explicación fisiopatológica. Como ya hemos comentado, los sujetos obesos inducen una serie de cambios hemodinámicos, cambios que son prácticamente idénticos a los hallados en aquellos sujetos con reducción del número de masa nefronal funcionante. Los datos comentados a favor de un efecto aditivo patogénico de la obesidad con otras condiciones de hiperfiltración son muy interesantes por su posible extrapolación a otras entidades como la diabetes mellitus tipo II o el trasplante renal, en las que es muy frecuente la presencia de obesidad o sobrepeso.

Por último, mencionar cómo en los sujetos con masa renal aparentemente normal (2 riñones) el número de nefronas funcionantes oscila entre 300.000 y más de 1.200.000 por riñón, como diversos estudios morfológicos han puesto de manifiesto[41]. Es posible que un número reducido de nefronas, determinado ya desde el nacimiento y en estrecha relación con el peso al nacer, desempeñe un papel clave en la tendencia a desarrollar estas complicaciones renales cuando aparece obesidad en la fase adulta. Diversos estudios epidemiológicos recientes han corroborado la relación entre el peso en el nacimiento y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, diabetes e insuficiencia renal en las fases finales de la vida[44].

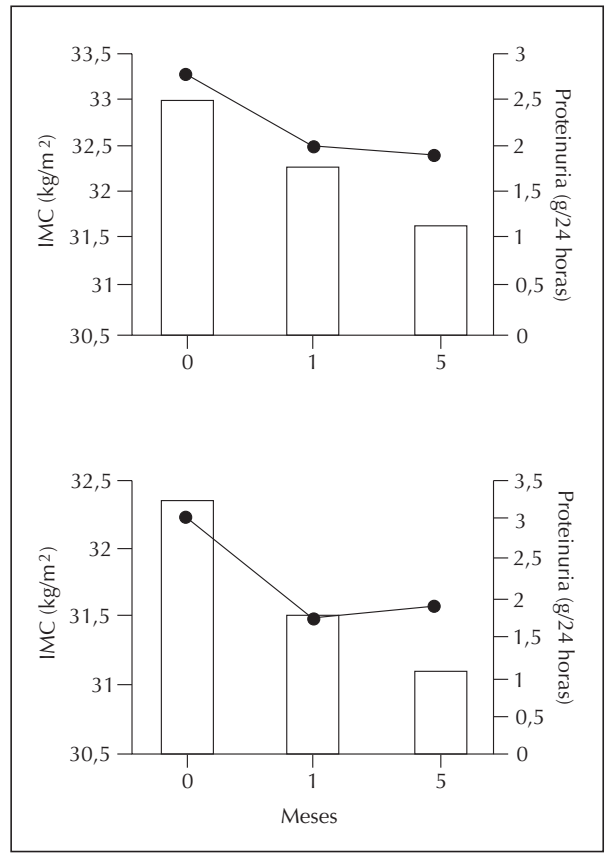

Fig. 4. Cambios en el índice de masa corporal (IMC) y proteinuria en el grupo de la dieta y grupo control.

Tratamiento

Lógicamente, la reducción de peso debiera ser el aspecto terapéutico más determinante; sin embargo, la evidencia disponible acerca de su influencia es más bien escasa[19]. En este sentido podemos mencionar el resultado de diversos estudios que resaltan la importancia de este factor. Seleccionamos pacientes que cumplieran los siguientes criterios: presencia de obesidad o sobrepeso (IMC: >27 kg/m^2), presencia de una nefropatía proteinúrica crónica de cualquier etiología con proteinuria >1 g/24 horas y una creatinina sérica inferior a 1 mg/dl[45]. Treinta pacientes fueron incluidos y fueron randomizados de forma 2:1 a recibir una dieta hipocalórica (grupo I, n=20) o a mantener su dieta habitual (grupo II, n=10). El peso corporal y el IMC descendieron significativamente en el grupo I (87,5 ± 11,1 a 83,9±10,9 kg; p<0,01, y 33±3,5 a 31,6 ± 3,2 kg/m^2; p<0,01, respectivamente), mientras que en el grupo II se observó un incremento del peso y del IMC (96,1±16,6 a 98±16,4 kg; p< 0,05, y 34,3±5,7 a 35±5,8 kg/m^2; p<0,05) (fig. 4). La reducción de peso en el grupo I representó un 4,1±3% respecto al valor basal. La proteinuria presentó un descenso significativo en el grupo I, de 2,8±1,4 a 1,9±1,4 (p<0,005), mientras en el grupo control se observó un leve incremento no significativo: 3±2,2 a 3,5±2,1 g/24 horas. La reducción de la proteinuria en el grupo I equivalió a un 31,2±37% de los valores basales. El grado de descenso de la proteinuria ya era significativa en el primer mes de estudio (26,4±30%). Se observó una correlación significativa entre la pérdida de peso y el descenso de proteinuria en el grupo I (r=0,62; p<0,01). La pérdida de peso fue la única variable con significación estadística en relación al descenso de la proteinuria >30% (OR: 1,72). La función renal permaneció estable en el grupo I. Por el contrario, en el grupo II se observó un deterioro significativo de la misma, pasando la creatinina de 1,6±0,5 a 1,8±0,6 mg/dl, (p<0,01) y el aclaramiento de creatinina de 61,8± 22,1 a 56±19,9 ml/min/1,73 m^2; p<0,05. Respecto al perfil lipídico, en el grupo I se observó un incremento significativo del colesterol HDL, junto con una tendencia al descenso del colesterol LDL. En el grupo control II el colesterol total aumentó significativamente. La cifra de triglicéridos permaneció estable en el grupo I, mientras que tendía a aumentar en el grupo II. No hubo variaciones

significativas de la presión arterial en ninguno de los grupos a lo largo del estudio.

Dentro del grupo I, sometido a dieta hipocalórica, 10 de los 20 pacientes padecían una nefropatía diabética tipo 2. En ellos, el peso y el IMC disminuyeron significativamente, con un descenso medio del peso corporal del 3,6±3% respecto a los valores basales. Esta reducción se acompañó de un descenso de la proteinuria de 2,9±1,4 a 1,9±1 ($p<0,05$) equivalente a un 28,8%±40,4% con respecto a los valores basales. Podemos señalar que este efecto antiproteinúrico de la pérdida de peso es observado en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 y en pacientes con glomerulopatía asociada a la obesidad. Pero también en pacientes obesos que tuvieron algún tipo de patología renal que no estaba relacionada con la patogénesis de la hiperfiltración (glomerulonefritis primarias).

Los mecanismos por los que la pérdida de peso puede reducir la proteinuria son múltiples: un mejor control de la presión arterial, una mejoría en el control lipídico, una mejoría en la sensibilidad de la insulina, un mejor control glucémico en los pacientes diabéticos, un descenso de los niveles de leptina[35] y un descenso de los componentes del SRAA[29].

Algunos estudios recientes analizan el efecto de la cirugía bariátrica en los pacientes con obesidad mórbida, demostrando cómo la pérdida de peso estaba correlacionada con el descenso de la proteinuria[46]. Palomar et al[47] estudiaron la evolución de 35 pacientes con obesidad mórbida que habían sido sometidos a una cirugía bariátrica. La pérdida de peso era del 67% al final del primer año. El conjunto de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, dislipemia) mejoraron significativamente durante el seguimiento, la microalbuminuria y la proteinuria presentaron un drástico descenso.

El bloqueo del SRAA con IECA y con los inhibidores de receptores de angiotensina II (ARA) ha mostrado una acusada influencia favorable en todas las patologías por hiperfiltración, tanto experimentales como clínicas[19]. La reducción de proteinuria es, a nivel clínico, un excelente marcador de la influencia favorable de este tratamiento en cualquier tipo de nefropatía proteinúrica crónica[48]. Por tanto, los IECA y ARA pueden ser un arma terapéutica eficaz en la nefropatía por obesidad, en la que, como hemos visto, la hiperfiltración parece desempeñar un papel fundamental. En nuestra experiencia[49], el captopril indujo un efecto antiproteinúrico muy evidente, superponible al obtenido con reducción de peso, en pacientes con proteinuria por obesidad. Extrapolando la experiencia a otras nefropatías proteinúricas, podemos suponer que este efecto antiproteinúrico anuncia una influencia favorable, renoprotectora, sobre la evolución a largo plazo de la función renal. No obstante, se precisan estudios prospectivos a largo plazo para confirmar estos datos. Por tanto, es posible que la reducción significativa de peso y el tratamiento con IECA/ARA deban ser medidas terapéuticas complementarias que potencian su acción.

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

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

Bibliografía

• Importante.
•• Muy importante.

1. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: A complication of massive obesity. Ann Intern Med. 1974;81:440-7.
2. Verani RR. Obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis: pathological features of the lesions and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia. Am J Kidney Dis. 1992;20:629-34.
3. Kambham N, Markowitz G, Valeri AM, Lin J, D'Agati V. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. Kidney Int. 2001;59:1498-509.
4. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. JAMA. 2004;291:844-50.
5. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA. 1999;282:1523-9.
6. **•• Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. Ann Intern Med. 2006;144:21-8.**
7. **•• Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. Am J Kidney Dis 2005; 46:871-80.**
8. **• Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the hipertensión detection and follow-up program. Am J Kidney Dis. 2005; 46:587-94.**
9. Praga M. Obesity- a neglected culprit in renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1157-9.
10. Kasiske BL, Napier J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. Am J Nephrol. 1985;5:45-50.
11. **• Praga M, Hernández E, Morales E, Pérez A, Valero MA, Martínez MA, et al. Clinical features and long term outcome of obesity-associated focal segmental glomeruloesclerosis. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:1790-8.**
12. Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomeruloesclerosis in severy obese adolescents. J Pediatr. 2001;138:481-5.

13. Praga M, Morales E, Herrero JC, Revilla Y, Bello I, Díaz-González R. Disminución de masa renal funcionante y proteinuria. Nefrología. 1998;18:17-22.
14. Praga M, Bornstein B, Andrés A, Arenas J, Oliet A, Montoyo C, et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. Am J Kidney Dis. 1991; 17:330-8.
15. Praga M, Morales E, Herrero JC, Pérez Campos A, Domínguez-Gil B, Alegre R, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. Am J Kidney Dis. 1999;33:52-8.
16. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int. 1994;46:1223-41.
17. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. J Am Soc Nephrol. 2001;12:1211-7.
18. **• Adelman RD. Obesity and renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2002;11:331-5.**
19. **• Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006; 15:481-6.**
20. Hall JE, Brandy MW, Henegar JR, Shek EW. Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1998;25:58-64.
21. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. Am J Physiol. 2000;278:F817-22.
22. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. J Am Soc Nephrol. 2003;14:1480-6.
23. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. Hypertension. 2003;41:625-33.
24. Bickel CA, Verbalis JG, Knepper MA, Ecelbarger CA. Increased renal Na-K-ATPase, NCC, and beta-ENaC abundance in obese Zucker rats. Am J Physiol Renal Physiol. 2001;281:F639-48.
25. **•• Jiang T, Wang Z, Proctor G, Moskowitz S, Liebman SE, Rogers T, et al. Diet-induced obesity in C57BL/6J mice causes increased renal lipid accumulation and glomerulosclerosis via a sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent pathway. J Biol Chem. 2005;280:32317-25.**
26. Bagby SP. Obesity-initiated metabolic síndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? J Am Soc Nephrol. 2004;15:2775-91.
27. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, Sowers JR. The relationship between hiperinsulinemia, hipertensión and progressive renal disease. J Am Soc Nephrol. 2004;15:2816-27.
28. **• Blanco S, Vaquero M, Gómez-Guerrero C, López D, Egido J, Romero R. Potential role of angiotensina-converting enzyme inhibitors and statins on early podocyte damage in a model of type 2 diabetes mellitus, obesity and mild hypertension. Am J Hypertens. 2005;18:557-65.**
29. **•• Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. Hypertension. 2005;45:356-62.**
30. De Paula RB, Da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. Hypertension. 2004;43:41-7.
31. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;10:14211-6.
32. Hostetter TH, Ibrahim M. Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. J Am Soc Nephrol. 2003;14:2395-401.
33. Frystyk J, Skjaerbaek C, Vesto E, Fisker S, Orskov H. Circulating levels of free insulin-like growth factors in obese subjects: the impact of type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 1999;15:314-22.
34. Baylis C, Atzpodien EA, Freshour G, Engels K. Peroxisome proliferator-activated receptor [gamma] agonist provides superior renal protection versus angiotensina-converting enzyme inhibition in a rat model of tipe 2 diabetes with obesity. J Pharmacol Exp Ther. 2003;307:854-60.
35. Wolf G, Hamman A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Zyyadeh FN, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-β expression in renal glomerular endothelial cells. Potential role in glomerulosclerosis. Kidney Int. 1999;56:860-72.
36. Ziyadeh FN, Hoffman BB, Hand DC, Iglesias-de la Cruz MC, Hong SW, Isono M, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97:8015-20.
37. Stevenson FT, Wheeldon CM, Gades MD, Kaysen GA, Stern JS, van Goor H. Estrogen worsens incipient hypertryglyciridemic glomerular injury in the obese Zucker rat. Kidney Int. 2000;57:1927-35.
38. Nangaku M, Izuhara Y, Usuda N, Inagi R, Shibata T, Sugiyama S, et al. In a type 2 diabetic nephropathy rat model, the improvement of obesity by a low calorie diet reduces oxidative/carbonyl stress and prevents diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:2661-9.
39. **•• Wu Y, Liu Z, Xiang Z, Zeng C, Chen Z, Ma X, et al. Obesity-related glomerulopathy: insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. Endocrinology. 2006;147:44-50.**
40. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodinamically mediated injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. N Engl J Med. 1982;307:652-9.
41. **• Praga M. Sinergy of low nephron number and obesity: a new focus on hyperfiltration nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:2594-7.**
42. Praga M, Hernández E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Díaz-González R, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficienciy alter unilateral uninephrectomy. Kidney Int. 2000;58:2111-8.
43. **•• González E, Gutiérrez E, Morales E, Hernández E, Andres A, Bello I, et al. Factors influencing the progresión of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remmant kidney. Kidney Int. 2005;68:263-70.**
44. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus and obesity in US men. Circulation. 1996; 94:3246-50.
45. **• Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. Am J Kidney Dis. 2003;41:319-27.**
46. Soto FC, Higa-Sansone G, Copley JB, Berho M, Kennedy C, LoMenzo E, et al. Renal failure, glomerulonephritis and morbid obesity: improvement after rapid weight loss following laparoscopic gastric by-pass. Obes Surg. 2005;15: 137-40.
47. **• Palomar R, Fernández-Fresnedo G, Domínguez-Díez A, López-Deogracias M, Olmedo F, Martín de Francisco AL, et al. Effects of weight loss after biliopancreatic diversion on metabolism and cardiovascular profile. Obes Surg. 2005;15:794-8.**
48. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. Ann Intern Med. 2001;135:73-87.
49. Praga M, Hernández E, Andrés A, León M, Ruilope LM, Rodicio JL. Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. Nephron. 1995; 70:35-41.