

# Proteinuria asociada a obesidad: Eficacia de la reducción de peso y del tratamiento con inhibidores del enzima de conversión

E. Hernández, M. Praga, C. Montoyo, M. León, F. Moreno y J. L. Rodicio.

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

## RESUMEN

Hemos estudiado prospectivamente entre octubre de 1986 y mayo de 1989 la incidencia de proteinuria asociada a obesidad en 146 personas obesas, encontrando en 10 de ellas una proteinuria superior a 1 g/día (6,84%), con un valor medio de  $3,49 \pm 2,33$  g/día (cuatro casos en rango nefrótico). Cuatro de los pacientes eran monorrenos por nefrectomía previa. En cinco casos se realizó biopsia renal, que demostró lesiones por mínimos cambios en cinco y glomerulosclerosis focal en uno. Para estudiar la respuesta de la proteinuria, los pacientes fueron divididos en dos grupos. El grupo I, constituido por cuatro enfermos, recibió captopril como único tratamiento. El grupo II, integrado por seis pacientes, fue tratado únicamente con dieta hipocalórica. Al final del período de seguimiento ( $20,6 \pm 6,19$  meses), la proteinuria había descendido en el grupo I de  $4,47 \pm 2,87$  g/día a  $0,33 \pm 0,14$  g/día ( $p < 0,05$ ), y en el grupo II, de  $2,83 \pm 1,88$  g/día a  $0,15 \pm 0,23$  g/día ( $p < 0,05$ ). El peso se redujo significativamente ( $p < 0,01$ ) en el grupo II, sin modificarse en el grupo I.

Nuestros datos confirman la eficacia de la reducción de peso la proteinuria asociada a obesidad. Además, el descenso de la proteinuria en el grupo tratado con captopril, junto con los hallazgos histológicos, apoyan la hipótesis de que la hiperfiltración glomerular juega un papel importante en la proteinuria de los pacientes con obesidad masiva.

Palabras clave: **Obesidad. Proteinuria. Hiperfiltración. Captopril. Reducción de peso.**

## OBESITY RELATED PROTEINURIA: RESPONSE TO WEIGHT REDUCTION AND AN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS TREATMENT.

### SUMMARY

We have studied prospectively the incidence of proteinuria associated with obesity between October 1986 and May 1989. One-hundred forty-six obese patients were analyzed and ten cases (6.8%) with proteinuria greater than 1 g/day were found. The mean value of proteinuria was  $3.49 \pm 2.33$  g/day, four cases reaching nephrotic range. Four patients had only one kidney because of previous nephrectomy. Renal biopsy, performed in five patients, showed minimal-change disease in four cases and focal glomerulosclerosis in one. To investigate the response of proteinuria, patients were separated into two groups. Group I (four patients) treated only with captopril, without dietetic changes. Group II (six patients) received hypocaloric diet (1000-1400 Kcal/day) without pharmacological treatment. At the end of follow-up ( $20.6 \pm 6.19$  months), proteinuria had decreased significantly in both groups: group I:  $4.47 \pm 2.87$  g/day vs  $0.33 \pm 0.14$  g/day ( $p < 0.05$ ); group II:  $2.83 \pm 1.88$  g/day vs  $0.15 \pm 0.23$  g/day ( $p < 0.05$ ). The weight dimi-

nished significantly ( $p < 0.01$ ) in group II without changes in group I. Our data confirm the efficacy of weight-loss in the reduction of obesity-related proteinuria. Furthermore, the decrease of proteinuria in captopril-treated patients (group I) together with the histological findings, support the role of glomerular hyperfiltration in the pathogenesis of proteinuria related to massive obesity.

Key words: **Obesity. Proteinuria. Hyperfiltration. Captopril. Weight reduction.**

## Introducción

La incidencia exacta de la proteinuria asociada a obesidad no está totalmente aclarada. En una revisión de 1923 sobre 1.000 pacientes con obesidad, Preble<sup>1</sup> encontró albuminuria sin nefritis en 410 casos. Recientemente, otros estudios muestran proteinuria significativa ( $> 2+$ ) en sólo cuatro de 257 casos<sup>2</sup> y proteinuria leve en un 10 % de 86 pacientes<sup>3</sup>. Por otro lado, la asociación de síndrome nefrótico y obesidad masiva ha sido descrita en poco más de veinte casos<sup>4,7</sup>. De los cinco pacientes comunicados por Weisinger y Warnke<sup>4,5</sup>, tres fueron biopsiados, presentando hallazgos histológicos compatibles con glomerulosclerosis focal. Posteriormente, Kasiske, en una serie de 17 pacientes biopsiados con obesidad masiva y proteinuria en rango nefrótico, encontró glomerulosclerosis focal en nueve de 17 (53 %) y mínimos cambios con fibrosis intersticial en dos (12 %)<sup>6</sup>. Además, hay un caso publicado de histología normal en un paciente obeso con proteinuria nefrótica (7,7 g/día), que disminuyó a 300 mg/día después de perder peso<sup>7</sup>. Se ha observado que los pacientes con obesidad masiva tienen un filtrado glomerular claramente incrementado<sup>8</sup>, por lo que se ha postulado por algunos autores que los pacientes obesos podrían desarrollar daño glomerular con glomerulosclerosis como consecuencia del incremento mantenido de la presión hidrostática del capilar glomerular (nefropatía de la hiperfiltración)<sup>6,7,9</sup>. Se ha encontrado un importante descenso de la proteinuria al reducir el peso en los cinco únicos pacientes en que este aspecto ha sido valorado<sup>3,7</sup>.

Por otro lado, la hipercolesterolemia e hipertriglicéridemia son frecuentes en la obesidad<sup>10</sup>, existiendo una correlación entre el sobrepeso y los niveles de colesterol o triglicéridos<sup>11</sup>. Moorhead propuso que anomalías en el metabolismo lipídico podrían jugar un papel importante en la progresión del daño glomerular en algunas nefropatías<sup>12</sup>. Así, pues, es posible que en algunos pacientes obesos las alteraciones en el metabolismo lipídico puedan contribuir al daño glomerular<sup>6</sup>.

Hemos valorado prospectivamente la presencia de proteinuria en una población de 146 obesos. A los 10 pacientes con proteinuria superior a 1 g/día se les realizó un estudio clínico, analítico e histológico (cinco casos), siendo posteriormente tratados con dieta hipocalórica o captopril para estudiar la respuesta de la proteinuria al tratamiento. Hemos dado captopril, un inhibidor de la

enzima convertora de la angiotensina, por su acción de disminuir la presión hidráulica capilar glomerular, incrementada en situaciones de hiperfiltración<sup>13</sup>. Este aumento ha sido propuesto por algunos autores como causante del daño glomerular en los pacientes obesos<sup>6,7</sup>. Los datos clínicos, evolución y respuesta al tratamiento se comentan a continuación.

## Material y métodos

Entre octubre de 1986 y mayo de 1989 estudiamos prospectivamente los pacientes obesos controlados en la policlínica de endocrinología del Hospital 12 de Octubre para valorar la incidencia de proteinuria significativa ( $> 1$  g/día) en este grupo de población.

De un total de 146 pacientes obesos se detectó proteinuria superior a 1 g/día en 10 (6,84 %). La valoración de la obesidad se hizo mediante el índice de Quetelet o Body Mass Index (BMI) (peso/altura 2)<sup>14</sup>, diagnosticando como obesos a los pacientes con un BMI superior a 30 kg/m<sup>2</sup><sup>15,16</sup>, grado I cuando BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> y  $< 40$  kg/m<sup>2</sup> y grado II si BMI  $> 40$  kg/m<sup>2</sup>. Los pacientes con proteinuria superior a 1 g/día fueron 10 (ocho mujeres y dos varones), ninguno de los cuales tenía evidencia por la historia clínica ni datos complementarios de enfermedad del colágeno, vasculitis, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus o neoplasia. Se les practicó un estudio que incluía analíticas de sangre y orina. En sangre se determinaron: hematócrito, hemoglobina, número de hematíes, CHM, CHCM, plaquetas, fórmula y recuento leucocitario (autoanalizador Coulter) y VSG. Además, glucosa, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina sérica, ácido úrico, sodio, cloro, potasio, calcio, fósforo, GOT, GPT, fosfatasa alcalina, LDH, GGT, colemia, hierro y creatinina sérica (autoanalizador SMA-36). Se determinaron también en sangre por las técnicas habituales: anticuerpos antinucleares, inmunoglobulinas, factor reumatoide, niveles de complemento (C3 y C4) y espesor proteico electroforético. En orina se realizaron: densidad, pH, creatinina en veinticuatro horas para cálculo del ClCr, proteinuria en orina de 24 h  $\times$  3, recuento de Addis  $\times$  3, urocultivo y glucosuria en orina de veinticuatro horas. Se hicieron además otras exploraciones complementarias, que incluían: ECG, radiología simple de tórax, abdomen y tomografías renales. Si no se visualizaban bien las siluetas

se hacía ecografía abdominal. En una paciente previamente intervenida de una neoplasia renal se realizó tomografía computarizada (TC) y gammagrafía ósea.

Practicamos estudio histológico renal en cinco pacientes; los cinco restantes se negaron a ser biopsiados. La biopsia renal fue percutánea en cuatro ocasiones y quirúrgica en la única paciente monorrena biopsiada. En todos los casos se tomaron muestras para estudio con microscopía óptica, electrónica e inmunofluorescencia, que fueron procesados según métodos habituales.

Con objeto de conocer la respuesta de la proteinuria asociada a obesidad, los 10 pacientes con proteinuria superior a 1 g/día fueron distribuidos en dos grupos que siguieron pautas terapéuticas distintas, unos con captopril y otros con una dieta hipocalórica. La inclusión de los pacientes en cada grupo se hizo considerando el interés de los enfermos en seguir una dieta hipocalórica para reducir su peso. Así, el grupo I está integrado por cuatro pacientes tratados con captopril a una dosis media de  $106,25 \pm 44$  mg/día (50-150), repartido en dos o tres tomas diarias. Realizaban una dieta libre sin sal, recomendándoseles que no ganaran peso. El grupo II está formado por seis pacientes a los que se prescribió una dieta hipocalórica sin sal de 1.000 a 1.400 kcal/día, sin restricción proteica acompañante. Posteriormente, a los ocho meses de seguimiento se añadió captopril a dos pacientes de este grupo (casos 4 y 10) por mantener una tensión arterial diastólica mayor de 105 mmHg. La dosis utilizada fue de 50 y 100 mg/día, respectivamente. No existían diferencias significativas entre los dos grupos en sexo, edad, tiempo de seguimiento, TA sistólica, TA diastólica, creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, glucemia, colesterol, triglicéridos, albúmina sérica, proteínas totales, ni proteinuria.

Los pacientes fueron revisados ambulatoriamente cada dos meses con un estudio analítico que incluía los parámetros anteriores, además de un estudio sistemático de sangre (Coulter), urocultivo y sedimento urinario. Los resultados se expresan como la media  $\pm$  la desviación típica. Las comparaciones, dado el pequeño tamaño de la muestra, se han realizado mediante la prueba de los signos para variables no paramétricas. Se consideran como significativos valores de  $p$  menores de 0,05.

## Resultados

### a) Datos generales

El total de pacientes obesos estudiados era del 146, con una edad media de  $42 \pm 21$  años (rango 19-72); la distribución por sexos y el grado de obesidad puede verse en la tabla I. Los pacientes con proteinuria superiores a 1 g/día fueron diez, ocho mujeres y dos varones, con una edad media de  $48 \pm 10,2$  años (36-70) años. Todos eran obesos, con un BMI medio de  $38,23 \pm 3,65$  kg/m<sup>2</sup>. Seis tenían obesidad grado I y cuatro grado II. La tensión

**Tabla I.** Distribución por sexos del grado de obesidad en los 146 pacientes

Obesidad	Varones	Mujeres	Total
Grado I .....	72	33	105
Grado II .....	30	11	41
Total .....	102	44	146

arterial estaba elevada en siete pacientes: tres hipertensos leves y cuatro moderados, según los criterios del Joint National Committee<sup>17</sup>. De los 10 pacientes, cuatro tenían riñón único por una nefrectomía previa. Así, en el caso número 5 se hizo una nefrectomía treinta y ocho meses antes por un adenocarcinoma renal, con posterior evolución favorable tras la cirugía y sin signos de recidiva en la TC y gammagrafía ósea realizadas. La enferma número 7 fue nefrectomizada ocho meses antes por un riñón presor con pielonefritis crónica e infecciones urinarias de repetición. Tras la intervención quedó normotensa y asintomática. La paciente número 8 había sido nefrectomizada diez años antes por un riñón pielonefítico con infecciones urinarias recurrentes que desaparecieron tras la resección. En el caso número 10 se había hecho nefrectomía nueve años antes por piodenofrosis y litiasis renal, no presentando más episodios de crisis renoureterales ni de infección urinaria. En el estudio analítico, cinco pacientes presentaban cifras discretamente elevadas de colesterol y siete tenían una moderada hipertriglicéridemia (tabla II). La función renal y demás determinaciones realizadas fueron normales. La proteinuria al inicio del estudio estaba en todos los pacientes por encima de 1,0 g/día, y en cuatro casos alcanzaba rango nefrótico ( $> 3,5$  g/día) (tabla II).

### b) Histología

En cinco de los 10 casos se practicó estudio histológico. La microscopía óptica fue normal en cuatro pacientes, en los que también la inmunofluorescencia fue negativa. La microscopía electrónica de estos pacientes sólo demostró fusión pedicular difusa, sin presencia de depósitos ni otras alteraciones. En estos cuatro pacientes, el diagnóstico fue de enfermedad con mínimos cambios. El otro caso corresponde a la única paciente monorrena en que se hizo estudio histológico. La microscopía óptica mostró la presencia de un 25% de los glomérulos de esclerosis segmentaria con depósitos hialinos PAS (+). En la inmunofluorescencia se encontraron depósitos de IgM, IgG y C3, con un patrón granular predominantemente en las zonas de esclerosis. En la microscopía electrónica existían engrosamientos difusos de la membrana basal, alternando con zonas rugosas, y había depósitos de material electrodensito en el mesangio. Fue diagnosticada como hialinosis segmentaria y focal.

c) *Respuesta terapéutica del grupo I tratado con captopril*

Este grupo I está formado por cuatro pacientes —casos 1, 7, 8, 9—, que recibieron tratamiento con captopril con dosis entre 50 y 150 mg/día durante un período de tiempo de  $18 \pm 8,6$  meses, con un rango (r) de nueveveintinueve meses. Presentaron una mínima reducción del peso, de un  $1,88 \pm 1,1$  % (r 0,64-3,15 %), que no fue significativa al comparar el peso inicial y final. La tensión arterial sistólica y diastólica no se modificaron significativamente. La TAS pasó de  $155 \pm 17$  mmHg a  $157 \pm 12$  mmHg (p NS), y la TAD de  $90 \pm 14$  mmHg a  $91,25 \pm 12,4$  mmHg al final del seguimiento (p NS) (tabla III).

Encontramos una clara reducción de la proteinuria, que disminuyó desde un valor inicial de  $4,47 \pm 2,87$  g/día a  $0,33 \pm 0,14$  g/día al final del estudio (p <0,05). El descenso de la proteinuria comenzó a detectarse a los cuatro meses de empezar el tratamiento. Por otra parte,

apreciamos un leve descenso en las cifras de colesterol y triglicéridos, que no eran valorables estadísticamente. En cuanto a la función renal no encontramos modificaciones significativas de la Crs ni del ClCr. En los restantes datos valorados, proteínas totales y albúmina sérica, tampoco encontramos cambios significativos (tabla IV).

d) *Respuesta terapéutica del grupo II tratado con dieta*

El grupo II está integrado por seis pacientes —casos 2, 3, 4, 5, 6 y 10—. Estos pacientes recibieron una dieta hipocalórica de 1.000 a 1.400 cal/día, sin sal y sin restricción proteica, acompañante durante un período medio de tiempo de  $21,66 \pm 4,27$  (14-26 meses). El peso descendió en un  $11,6 \pm 2,2$  %, con un rango de 9,1 a 15,4 %. La disminución en el peso fue significativa al comparar el peso inicial y el final. La tensión arterial sistólica pre-

**Tabla II.** Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio al inicio del seguimiento

Caso	Sexo	Edad	TAS	TAD	Peso inicial	BMI	Nefrectomía previa y tiempo transcurrido	Biopsia renal	Proteinuria (g/d)
1	M	36	170	110	106	41,4	No	MC	8,4*
2	M	61	160	100	84	32,4	No	MC	5,9*
3	V	43	160	100	128	42,6	No	MC	4,4*
4	V	48	160	110	87	34,9	No	(-)	1,7
5	M	41	170	110	93	34,19	Sí-38 m	(-)	1,3
6	M	43	140	80	99	36,39	No	MC	1,5
7	M	50	140	90	108	38,29	Sí-8 m	(-)	3,0
8	M	41	140	80	95	41,12	Sí-120 m	GSF	4,7*
9	M	70	170	80	92,6	42,22	No	(-)	1,8
10	M	47	170	110	89,1	38,6	Sí-108 m	(-)	2,2
Valor medio		$48 \pm 10,2$ años	$158 \pm 13$ mmHg	$97 \pm 13$ mmHg	$98,1 \pm 13$ kg	$38,2 \pm 3,6$ kg/m <sup>2</sup>			$3,49 \pm 2,33$ g/d

BMI (Body Mass Index) o índice de masa corporal = peso (kg)/altura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>).

MC: Mínimos cambios. GSF: Glomerulosclerosis focal.

\* Proteinuria en rango nefrótico.

**Tabla III.** Evolución clínica de los pacientes del grupo I tratados con captopril

Caso	Dosis captopril (mg/d)	Tiempo seguimiento (meses)	Peso inicial (kg)	Peso final (kg)	Reducción de peso (%)	TAS inicial (mmHg)	TAS final (mmHg)	TAD inicial (mmHg)	TAD final (mmHg)
1	75	20	106	103	2,83	170	160	110	95
7	50	29	108	107	0,9	140	160	90	110
8	150	14	95	92	3,15	140	140	80	80
9	150	9	92,6	92	0,64	170	170	80	80
$106,5 \pm 44$ mg/d		$18 \pm 8,6$ m	$100,4 \pm 7,27$ kg	$98,5 \pm 6,65$ kg	$1,88 \pm 1,1$ %	$155 \pm 17$ mmHg	$157,5 \pm 12$ mmHg	$90 \pm 14$ mmHg	$91,25 \pm 12,4$ mmHg
			p (NS)			p (NS)		p (NS)	

sentó un leve descenso no significativo, pasando de  $160 \pm 10,9$  mmHg a  $146,6 \pm 10,3$  mmHg. La tensión arterial diastólica se redujo significativamente, bajando de  $101,66 \pm 11,6$  mmHg a  $88,33 \pm 9,83$  mmHg ( $p < 0,05$ ) (tabla V). La proteinuria disminuyó significativamente, descendiendo desde  $2,83 \pm 1,88$  g/día a  $0,15 \pm 0,23$  g/día ( $p < 0,05$ ) al final del seguimiento. Esta reducción comenzó a ser detectable a partir del octavo mes de dieta. En cuanto a los demás parámetros, encontramos un leve descenso del colesterol y de los triglicéridos, que casi fue significativo para estos últimos. La función renal permaneció estable, sin cambios apreciables de la Crs ni del ClCr. Dos de los pacientes de este grupo —casos 4 y 10— recibieron captopril a dosis de 50 y 100 mg/dl, respectivamente, a partir del octavo mes de tratamiento debido al mal control de su tensión arterial, que mantenía cifras de TAD por encima de 105 mmHg. En el momento de añadir captopril a estos dos pacientes, su proteinuria ya se había reducido de un modo importante. Los demás parámetros analizados, proteínas totales y albúmina

sérica, no mostraron modificaciones respecto de sus valores basales (tabla VI). En el conjunto de enfermos, la proteinuria pasó de  $3,49 \pm 2,33$  g/día a  $0,22 \pm 0,21$  g/día, ( $p < 0,05$ ), y también hallamos un descenso significativo de los triglicéridos para el conjunto total (grupos I y II juntos), disminuyendo desde  $195 \pm 78$  mg/dl a  $145,7 \pm 45$  mg/dl ( $p < 0,05$ ).

## Discusión

Son pocas las series publicadas donde se haga referencia a la presencia de proteinuria en pacientes obesos. En nuestra población hemos objetivado una proteinuria superior a 1 g/día en 10 pacientes de 146 obesos, lo que supone un 6,48 %. Este valor es inferior al 40 % descrito por Preble en 1923<sup>1</sup>. Sin embargo, otros estudios más recientes muestran una incidencia menor, y así Goldszer sólo encuentra proteinuria superior a 2 (+) en cuatro de

**Tabla IV.** Evolución analítica de los pacientes del grupo I tratados con captopril

Caso	Proteinuria			Colesterol		Triglicéridos		Función renal Cr(s) y ClCr		Proteínas totales		Albúmina sérica	
	Basal	4.º mes	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
1	8,4	3,6	0,2	217	229	120	81	1,1/126	1,0/112	7,0	6,8	4,3	3,8
7	3,0	2,1	0,5	305	289	241	210	1,3/61	1,9/72	6,9	6,9	3,7	3,8
8	4,7	1,6	0,4	293	230	264	233	1,0/140	1,2/140	7,6	7,6	4,4	4,5
9	1,8	0,7	0,22	285	281	178	145	1,2/70	1,0/61	7,6	7,4	4,2	4,5
	$4,47 \pm 2,87$ g/d	$2,0 \pm 1,05$ g/d	$0,33 \pm 0,14$ g/d	$275 \pm 39$ mg/dl	$257 \pm 32$ mg/dl	$200 \pm 64$ mg/dl	$167 \pm 68$ mg/dl	$1,15 \pm 0,12$ mg/dl $99 \pm 39$ ml/min	$1,27 \pm 0,42$ mg/dl $96 \pm 36$ ml/min	$7,27 \pm 0,3$ g/dl	$7,15 \pm 0,3$ g/dl	$4,15 \pm 0,3$ g/dl	$4,15 \pm 0,4$ g/dl
	p (NS)* p < 0,05			p (NS)		p (NS)		p (NS) p (NS)		p (NS)		p (NS)	

\* Casi significativo.

**Tabla V.** Evolución clínica de los pacientes del grupo II tratados con dieta

Caso	Tiempo de seguimiento (meses)	Dosis captopril (mg/d)	Peso inicial (kg)	Peso final (kg)	Reducción de peso (%)	TAS inicial (mmHg)	TAS final (mmHg)	TAD inicial (mmHg)	TAD final (mmHg)
2	24		84	71	15,4	160	150	100	80
3	26		128	115	10,15	160	150	100	80
4	20	50*	87	79	9,19	160	160	110	100
5	24		93	81	12,9	170	130	110	90
6	22		99	88	11,1	140	140	80	80
10	14	100*	100	89,1	10,9	170	150	110	100
	$21,6 \pm 4,2$ meses		$98,5 \pm 14,4$ kg	$87,18 \pm 15,1$ kg	$11,60 \pm 2,2$ %	$160 \pm 10,9$ mmHg	$146,6 \pm 10,3$ mmHg	$101,66 \pm 11,6$ mmHg	$88,33 \pm 9,83$ mmHg
			p < 0,05			p (NS)		p < 0,05	

En los casos 4 y 10 se añade captopril en el octavo mes de seguimiento por mal control de la tensión arterial.

**Tabla VI.** Evolución analítica de los pacientes del grupo II en tratamiento con dieta

Casos	Proteinuria			Colesterol		Triglicéridos		Función renal Cr <sub>s</sub> /ClCr		Proteínas totales		Albúmina sérica	
	Basal	8.º mes	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
2	5,9	3,1	0	206	244	193	167	0,8/99	0,8/88	7,1	6,1	4,0	4,1
3	4,4	1,0	0,6	321	281	342	156	1,0/109	0,9/150	6,6	6,7	4,0	4,3
4(*)	1,7	0,8	0	243	228	109	84	1,0/94	1,0/92	6,5	6,3	4,1	4,3
5	1,3	0	0	269	236	258	143	1,5/70	1,4/86	6,7	6,9	4,5	4,5
6	1,5	0,9	0,2	213	214	113	111	0,8/110	1,3/100	6,3	6,3	3,8	3,9
10(*)	2,20	0,7	0,15	251	220	137	127	0,9/134	1,1/95	7,2	8,0	4,5	4,2
	2,83 ± 1,88 g/d	1,08 ± 1,0 g/d	0,15 ± 0,23 g/d	250 ± 41 mg/dl	237 ± 24 mg/dl	192 ± 84 mg/dl	131,3 ± 30 mg/dl	1,0 ± 0,26 mg/dl 102,6 ± 21 ml/min	1,08 ± 0,23 mg/dl 101,8 ± 24 ml/min	6,73 ± 0,35 g/dl	6,81 ± 0,62 g/dl	4,15 ± 0,28 g/dl	4,21 ± 0,20 g/dl
	p (NS)* p <0,05			p (NS)		p (NS)		Cr (p NS) ClCr (p NS)		p (NS)		p (NS)	

(\*) Los casos 4 y 10 recibieron captopril a partir del octavo mes por mal control de su tensión arterial.

257 obesos (1,55 %)², y Kobrin describe en 1989 proteinuria leve (de 30-100 mg/dl) en un 10 % de 84 obesos³. La evolución de la proteinuria en pacientes obesos ha mostrado una buena respuesta al tratamiento con dieta y reducción de peso. Así, en cinco de seis casos publicados con proteinuria superior a 3,0 g/día, ésta descendió a valores <1 g/día (en cuatro casos, <0,5 g/día) al reducir el peso 4,7,18. El caso restante presentó un marcado descenso de la proteinuria, que bajó de 19,2 a 5,0 g/día, aunque todavía continuaba en rango nefrótico⁴.

La patogenia de la proteinuria en los pacientes obesos no está totalmente aclarada, habiéndose especulado que podía estar, en parte, causada por una situación de hiperfiltración¹⁹, ²⁰. Se ha descrito que los pacientes con obesidad masiva tienen un filtrado glomerular claramente incrementado⁸, ²¹. Este hecho se ve apoyado por el hallazgo en pacientes obesos de glomérulos aumentados de tamaño y de riñones de mayor peso, que se correlacionan bien entre sí y con el peso corporal del paciente²⁰. Por otra parte, la lesión histológica más comúnmente encontrada en los pacientes obesos con proteinuria en rango nefrótico es la glomerulosclerosis focal (FGS), presente en un 60 % de los casos descritos, seguida de la lesión por mínimos cambios, si excluimos los casos de nefropatía diabética no sospechada antes del diagnóstico histológico⁵-⁷. Estas lesiones histológicas recuerdan a las descritas en los modelos de hiperfiltración existentes²²-²⁵, sugiriendo que las lesiones histológicas encontradas en los pacientes con obesidad y proteinuria bien podrían corresponder a distintos momentos evolutivos de una lesión glomerular inducida por hiperfiltración.

De nuestros cinco pacientes biopsiados, cuatro tenían proteinuria en rango nefrótico. Los hallazgos histológicos demostraron glomerulosclerosis focal en un caso y lesiones por mínimos cambios en los cuatro restantes, aunque no se midió la eliminación urinaria de urea.

Los pacientes del grupo I tratados con captopril mostraron de glomerulosclerosis en otros glomérulos. El paciente con glomerulosclerosis focal era portador de una nefrectomía realizada hace diez años, situación asociada con hiperfiltración²³, ²⁶, ²⁷. Analizando estos datos, podríamos establecer una secuencia histológica con una primera fase funcional de hiperfiltración, pero sin cambios estructurales. A medida que continúa el aumento de flujo y presión glomerular se establecerían cambios estructurales en la pared capilar con la aparición de proteinuria, desarrollándose fusión de podocitos y posteriormente glomerulosclerosis focal.

En nuestra serie la proteinuria disminuyó de un modo significativo, bajando de 3,49 ± 2,3 a 0,22 ± 0,21 g/día (p <0,05). Esta mejoría se produjo tanto en los pacientes del grupo I tratados con captopril como en los del grupo II a los que se trató con dieta hipocalórica. Los pacientes del grupo II bajaron significativamente su peso en un 11,6 % (p <0,05), presentando una reducción de la proteinuria, que pasó de 2,83 ± 1,8 a 0,15 ± 0,2 g/día (p <0,05). No hubo modificaciones de las proteínas totales ni de la albúmina sérica, no pudiendo atribuirse el descenso de la proteinuria a una disminución de las proteínas totales. Tampoco encontramos en la función renal cambios indicativos de que la caída de la proteinuria fuera debida a un descenso del filtrado glomerular. Los resultados son similares a los descritos previamente en la literatura con la reducción de peso⁴, ⁷, ¹⁸. Este fenómeno parece estar en clara relación con la disminución de peso inducida por la dieta hipocalórica y es posible que se haya visto potenciada por una reducción en el aporte proteico de los pacientes con respecto al que tenían previamente, aunque en ningún paciente se prescribió una dieta hipoproteica. En este sentido, los niveles séricos de proteínas totales y albúmina permanecieron estables, aunque no se midió la eliminación urinaria de urea.

Los pacientes del grupo I tratados con captopril mos-

traron también una disminución significativa de su proteinuria, que pasó de  $4,47 \pm 2,8$  a  $0,33 \pm 0,14$  g/día ( $p < 0,05$ ), sin tener cambios significativos de su peso con respecto a su valor inicial, aunque descendió en un  $1,88 \pm 1,1$  %. Asimismo, tampoco hubo modificaciones en la cifra de proteínas totales, albúmina sérica, función renal ni en la tensión arterial. El captopril es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina que produce una disminución de los niveles de angiotensina II. Se ha demostrado que tiene un efecto protector de la función renal con disminución de la proteinuria en modelos experimentales de ratas con reducción de su masa renal<sup>13,28</sup>. Este efecto consiste en evitar la acción vasoconstrictora de la angiotensina II sobre la arteriola eferente, lo que permite la reducción de la presión hidrúlica capilar glomerular, a pesar de lo cual no se alteran el flujo plasmático glomerular ni la tasa de filtración. Así, en nuestros pacientes no encontramos modificaciones en el aclaramiento de creatinina. La marcada reducción de la proteinuria con el captopril, observada en el grupo I de nuestros pacientes, es un hecho no descrito previamente que apoya fuertemente la hipótesis de la obesidad como una situación de hiperfiltración.

Los pacientes obesos con frecuencia tienen anomalías metabólicas asociadas, siendo las más frecuentes la presencia de hipertrigliceridemia por un incremento de los VLDL y una reducción de las HDL con aumento de los ácidos grasos libres y también de las LDL<sup>29,30</sup>. Todas estas alteraciones hacen que el paciente obeso sea más susceptible a la aterosclerosis. Entre nuestros enfermos, cinco presentaban cifras discretamente elevadas de colesterol y siete tenían una moderada hipertrigliceridemia. En este sentido hay datos experimentales animales que sugieren que anomalías en los lípidos, ya sean de origen exógeno (inducidos por dieta) o endógeno, pueden causar daño glomerular, aunque el mecanismo no es bien conocido<sup>31</sup>. Kasiske ha demostrado tanto en un modelo de glomerulosclerosis focal por reducción de masa renal e hiperfiltración<sup>32</sup> como en un modelo de FGS en ratas Zucker espontáneamente obesas, determinado genéticamente y no mediado hemodinámicamente<sup>33</sup>, que el tratamiento hipolipemiente con ácido clofibrato o mevalonín enlentecen la progresión de la insuficiencia renal y disminuyen la proteinuria a través de un mecanismo no bien conocido, pero que está en relación con una mejoría en el metabolismo del colesterol y un menor depósito de lípidos en el riñón. Así, el contenido en ésteres de colesterol de la corteza renal se ha correlacionado positivamente con el daño renal, sugiriendo que mecanismos análogos a los que se piensa que intervienen en la patogénesis de la aterosclerosis pueden causar daño renal<sup>25</sup>. El metabolismo de los triglicéridos parece menos importante en este sentido.

En nuestra población, la cifra de triglicéridos descendió significativamente para el conjunto de la serie ( $p < 0,05$ ). Esta disminución se hizo fundamentalmente a expensas de los pacientes en tratamiento con dieta hi-

pocalórica, para los que el descenso fue casi significativo ( $p < 0,1$ ). Sin embargo, en el grupo I (tratado con captopril) hubo una clara reducción de la proteinuria, sin objetivarse un descenso significativo de los niveles del colesterol ni de triglicéridos. Pensamos que estas anomalías lipídicas, aunque pueden jugar un papel en la progresión del daño histológico glomerular, no parecen ser el mecanismo patogénico principal.

La pregunta a hacemos ahora sería: ¿por qué sólo desarrollan proteinuria una minoría de los obesos? No es posible actualmente responder a esta cuestión, pero habría que considerar la existencia de factores predisponentes asociados; así, cuatro de nuestros pacientes tenían un solo riñón funcional, situación claramente ligada a la hiperfiltración<sup>19,26,27</sup> y que podría condicionar que el grado de hiperfiltración fuera superior en esos pacientes, llegándose a superar el límite de la hipotética «tolerancia glomerular» propuesto por Fine<sup>26</sup>. De todos modos, aún quedan por justificar los casos de los seis pacientes restantes que no tenían antecedentes de patología renal previa para pensar en una pérdida de masa renal, por lo que es probable que existan otros factores que contribuyan al desarrollo de proteinuria en los pacientes obesos. Otro hecho que merece un pequeño comentario es que ocho de nuestros 10 casos se dan en mujeres, cuando en la mayor parte de los estudios sobre FGS en edad adulta se describe un ligero predominio en los varones<sup>34</sup>, especialmente en los casos de pacientes con agenesia renal o tras nefrectomía<sup>35</sup>.

Finalmente, reseñar que todos los pacientes de nuestra serie tenían valores de albúmina sérica por encima de 3,0 g/dl. Este hecho también puede encontrarse en la mayor parte de los casos de la literatura, aun con proteinurias importantes<sup>4,5,36</sup>. En la serie publicada por Kasiske, los pacientes obesos (en su mayor parte con glomerulosclerosis focal) tenían unos niveles de albúmina media de  $3,5 \pm 0,12$  g/dl, significativamente superiores a los encontrados en pacientes no obesos con síndrome nefrótico ( $2,5 \pm 0,1$  g/dl,  $p < 0,001$ )<sup>6</sup>, a pesar de tener unos valores de proteinurias similares. Por otra parte, se ha sugerido que la ausencia de hipoalbuminemia a pesar de proteinurias en rango nefrótico puede ser un marcador de situaciones de hiperfiltración y un dato predictivo del efecto antiproteinúrico de los inhibidores de la ECA<sup>36,37</sup>. En resumen, pensamos que el descenso de la proteinuria en los pacientes tratados con captopril, que no han presentado cambios ponderales, sugiere que la hiperfiltración podría contribuir a la proteinuria en los pacientes con obesidad masiva.

## Bibliografía

1. Preble WE: Obesity: observations on one thousand cases. *Boston Med Surg J*, 617-623, 1923.
2. Goldszer R, Irvine 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 (1):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 masive obesity. *Arch Pathol Lab Med*, 102:431-438, 1978.
6. Kasiske BL y Crosson JT: Renal disease in patients with masive obesity. *Arch Intern Med*, 146:1105-1109, 1986.
7. Wesson DE, Kurtzman NA y Frommer JP: Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. *Nephron*, 40:235-237, 1985.
8. Brochner-Mortenson J, Rickers H y Balsler I: Renal function and body composition before and after intestinal bypass operation in obese patients. *Scand J Clin Lab Invest*, 40:695-702, 1980.
9. Matesanz R y Gonzalo A: Teoría de la hiperfiltración. ¿Realmente tiene traducción clínica? *Nefrología*, 6:20-28, 1986.
10. Dietary intake and cardiovascular risk factors: II. Serum urate, serum cholesterol and correlates. *Vital Health Stat*, 11, 227:1-26, 1983
11. Weinsier RL, Fuschs RJ y Kay TD: Body fat: its relations to coronary heart disease, blood pressure lipids and other risk factors measured in a large male population. *Am J Med*, 61:815, 1976.
12. Moorhead JF, El-Nahas M, Chan MK y Varghese Z: Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet*, II: 1309-1311, 1982.
13. Anderson S, Meyer TW, Rennke MC y Brenner BM: Control of glomerular hipertensión limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest*, 76:612-619, 1985.
14. Garrow JS: Índice de Quetelet como indicador de obesidad. *Lancet* (ed. esp.), 9(4):78, 1986.
15. Gray DS: Diagnosis and prevalence of obesity. *Clin Med North Am*, 73 (1):1-13, 1989.
16. Bray GA: Classification and evaluation of the obesities. *Clin Med North Am*, 73 (1):161-183, 1989.
17. The 1988 report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. 1988. Joint National Committee. *Arch Intern Med*, 148:1023-1038, 1988.
18. Weil MH: Polycythemia associated with obesity. *JAMA*, 159:1592-1595, 1955.
19. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*, 23:647-655, 1983.
20. Kasiske BL y Napier JL: Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol*, 5:45-50, 1985.
21. Stokholm KH, Brochner-Mortensen J y Hoilund-Carlsen PF: Increased glomerular filtration rate and adrenocortical function in obese women. *Int J Obes*, 4:57-63, 1980.
22. Diamond JR y Karnovsky MJ: Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. *Kidney Int*, 33:917-924, 1988.
23. Brenner BM, Meyer TW y Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*, 307:652-659, 1982.
24. Klah S, Purkerson ML y Meifets M: Factors that may retard the progression of renal disease. *Kidney Int*, 32 (suppl. 22):S35-S39, 1987.
25. 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.
26. Fine LG: Preventing the progression of human renal disease: have rational therapeutic principles emerged? *Kidney Int*, 33:116-128, 1988.
27. Gutiérrez Millet V, Nieto J, Praga M, User G, Martínez MA y Morales JM: Focal glomerulosclerosis and proteinuria in patients with solitary kidney. *Arch Intern Med*, 146:705-709, 1986.
28. Anderson S, Rennke MC y Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest*, 77:1993-2000, 1986.
29. Steiner G: Obesity and lipoprotein metabolism. En Schetter FG y cols. (eds.). *Atherosclerosis VI*, pp. 960-963. Proc. 6th International Symposium. Springer Verlag, Berlín, 1983.
30. Carmena R, Ascaso JF y Tobar J: Aterosclerosis, obesidad y diabetes: Alteraciones de las lipoproteínas de alta densidad en estos procesos. Actas III Congreso Nacional de Endocrinología. *Rev Med Univ Nav*, 37-43, 1978.
31. Keane WK, Kasiske BL y O'Donnell MP: Lipids and progressive glomerulosclerosis. *Am J Nephrol*, 8:261-271, 1988.
32. Kasiske BL, O'Donnell MP, Garvis WJ y Keane WF: Pharmacologic treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in rat 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure. *Cir Res* 62 (2):367-374, 1988.
33. 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.
34. Weening JJ, Benkers JJ, Grond J y Elema J: Genetic factors in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 29:789-798, 1986.
35. Zucchelli P, Cagnoli L, Casanova S y Donini U: Focal glomerulosclerosis patients with unilateral nephrectomy. *Kidney Int*, 24:649-655, 1983.
36. Praga M, Andrés A, Morales JM, Romero JC y Rodicio JL: Massive proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int*, 37:261, 1990.
37. Rodicio JL, Praga M, Alcázar JM, Olié A, Gutiérrez Millet V y Ruilope LM: Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the progression of renal failure and proteinuria in humans. *J Hyper*, 7 (supl. 7):S43-S47, 1989.