

## ORIGINALES

# *Estudio de la respuesta hemodinámica funcional renal y hormonal después de una sobrecarga oral de proteínas en diabéticos con nefropatía incipiente respecto a diversas glomerulonefritis y controles jóvenes con función renal normal*

A. Felip, J. Bonet, A. Galán\* y R. Romero

Servicios de Nefrología y \*Laboratorio Análisis Clínicos. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Barcelona. España.

### RESUMEN

*El objetivo de este estudio es analizar las variaciones del filtrado glomerular (FG) y el flujo plasmático renal (FPR) mediante los aclaramientos de inulina y paraaminohipúrico (PHA), la reserva renal funcional (RRF), la fracción de filtración renal (FFR) y la respuesta hormonal, antes y después de una sobrecarga oral de proteínas lácteas (SOPL) en: 7 voluntarios sanos, 13 pacientes con nefropatías crónicas y 8 pacientes con diabetes tipo I y nefropatía incipiente, con microalbuminuria entre 30-300 mg/24 horas en más de dos determinaciones.*

*Las determinaciones hormonales en plasma fueron las siguientes: renina, aldosterona, glucagon, hormona del crecimiento (HGH), cortisol, péptido natriurético atrial, vasopresina y en orina prostaglandina (PGE2).*

*Después de la SOPL observamos un incremento significativo del FG en los controles sanos y en los pacientes afectados de nefropatía crónica con una RRF de 28 ml/min en ambos grupos, mientras que en los pacientes diabéticos no aumentó el FG y éstos tenían una RRF de 12 ml/min.*

*Por el contrario, la FFR basal y el glucagon en los pacientes diabéticos era significativamente más alta en situación basal, pero no aumentaba después de la SOPL en los diabéticos y sí en los otros dos grupos del estudio.*

*Todos estos datos sugieren que existe una hiperfiltración glomerular mantenida en los pacientes diabéticos y que probablemente el glucagon tiene un papel importante en esta hiperfiltración glomerular.*

**Palabras clave:** *Reserva renal. Sobrecarga proteica. Hormonas. Nefropatía diabética. Glomerulonefritis crónica.*

Recibido: 14-II-97.

En versión definitiva: 7-XI-97.

Aceptado: 10-XI-97.

Correspondencia: Dr. Ramón Romero.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.  
Carretera de Canyet, s/n.  
08916 Badalona. Barcelona. España.

## RESPONSE TO ORAL PROTEIN LOAD IN DIABETICS WITH EARLY NEPHROPATHY AND PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS

### SUMMARY

*In this study, we assessed glomerular filtration rate (GFR), renal plasma flow (RPF), renal functional reserve (RFR) and hormonal response before and after an oral lactoprotein load (OPL) in 7 healthy young volunteers with normal renal function, 13 patients with secondary glomerulosclerosis and 8 type I diabetics with incipient nephropathy (microalbuminuria 30-300 mg/24 hours in most determinations). Inulin and para-aminohippuric clearances and RFR were determined. Plasma levels of renin, aldosterone, glucagon, HGH, cortisol, atrial natriuretic peptide, vasopressin and PGE2 were measured.*

*After OPL we observed a significant increase of GFR in healthy controls and in secondary glomerulosclerosis with RFR of 28 ml/min in both, but no increase in diabetic patients with RFR of 12 ml/min. Basal fraction filtration was significantly higher in incipient diabetic nephropathy, than in the control group and did not increase after OPL. Basal glucagon was significantly higher in diabetic patients but it did not increase after OPL as in healthy control and glomerulosclerosis patients.*

*The OPL significantly increased GFR in controls and glomerulosclerosis patients but not in incipient diabetic nephropathy. Diabetic patients have a higher filtration fraction than controls or patients with glomerulosclerosis indicating glomerular hyperfiltration. Glucagon was significantly higher in diabetic patients and did not increase after OPL, contrary to what was observed in the other two groups suggesting it may play an important role in glomerular hyperfiltration.*

**Key words: Renal functional changes. Oral protein load. Hormonal changes. Diabetic nephropathy. Chronic glomerulopathy.**

### INTRODUCCION

Las enfermedades renales en la mayoría de los casos progresan independientemente de la causa que las originó. La hiperfiltración glomerular ha sido sugerida como factor determinante del desarrollo de la glomeruloesclerosis<sup>1</sup>.

En experimentación animal, en ratas, se ha observado que la nefrectomía subtotal provoca hiperfiltración y glomeruloesclerosis en las nefronas residuales<sup>2</sup>. En estos animales, la restricción de proteínas reduce la presión intraglomerular y la hiperfiltración glomerular y retarda la aparición de la glomeruloesclerosis<sup>3</sup>.

La hiperfiltración glomerular y la hipertrofia son mecanismos patogénicos implicados en la glomeruloesclerosis de la nefropatía diabética<sup>4-6</sup>.

En vista de estas teorías patogénicas y los resultados experimentales podemos especular que en los hombres, una ingesta elevada de proteínas de forma mantenida y/o un deficiente control metabólico en

los pacientes diabéticos, posiblemente provocará una subida de la presión capilar glomerular y de la perfusión glomerular, con un aumento de la lesión capilar glomerular y de la progresión de la glomeruloesclerosis<sup>7-9</sup>.

En los últimos años, el término reserva renal funcional (RRF) ha sido introducido<sup>10</sup> para definir la capacidad del riñón de incrementar el filtrado glomerular (FG) bajo determinados estímulos. Uno de ellos es la administración de proteínas que provoca un aumento del FG y éste llega a su pico máximo entre las dos y tres horas de la ingesta; sirviendo para valorar la respuesta adaptativa de la función renal a situaciones de sobrecarga funcional renal<sup>11</sup>.

La disminución o ausencia de la RRF es sugestivo de hiperfiltración glomerular pero no se conoce si en nefropatías de etiologías diferentes tiene el mismo significado.

El porqué se produce aumento del flujo sanguíneo renal e hiperfiltración después de la ingesta de proteínas son aún temas sujetos a discusión. Se ha

sugerido que en esta respuesta juegan un posible papel algunos péptidos vasoactivos, tales como la angiotensina II, la vasopresina y las prostaglandinas, que actúan modificando el FPR y el FG. El glucagón y las prostaglandinas pueden ser los mediadores finales de los cambios hemodinámicos renales agudos provocados por la infusión de aminoácidos<sup>12-15</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar la respuesta funcional del FG, FPR, RRF y FFR a la ingesta de proteínas en dos grupos de pacientes con leve afectación renal, pero de diferente etiología, y compararla con un grupo control sano. También queríamos estimar cuáles eran los cambios hormonales en sangre que podían estar implicados con las variaciones de la función renal.

## MATERIAL Y METODOS

Se determinó el FPR y el FG antes y después de sobrecarga oral de proteínas, en tres grupos de sujetos:

1) Siete jóvenes sanos (edad media =  $26,5 \pm 1,5$  años). Todos con una función renal y presión arterial (PA) normal, sin antecedentes familiares de hipertensión y/o ningún acontecimiento clínico previo relevante.

2) Trece pacientes (edad media =  $46,0 \pm 2,2$  años) con diversas enfermedades renales, documentadas por biopsia renal [3 glomerulonefritis (GN) membranosa, 6 GN IgA, 3 GN proliferativa mesangial IgM, y 1 nefroangiosclerosis]. Los niveles de creatinina plasmática eran inferiores a  $200 \mu\text{mol/l}$  en todos ellos. Ningún paciente tenía una hialinosis idiopática o primaria.

3) Ocho pacientes (edad media =  $37,6 \pm 3,3$  años) con diabetes mellitus insulino dependiente tipo I (DMID) de más de 5 años de evolución. Todos tenían retinopatía diabética proliferativa y microalbuminuria ( $30\text{-}300 \text{ mg}/24 \text{ horas}$ ) en más de 2 determinaciones, los niveles de creatinina sérica estaban por debajo de  $200 \mu\text{mol/l}$ .

Durante la semana previa todos los pacientes siguieron una dieta de 1 g de proteína/kg de peso al día y ninguno tomó medicación, exceptuando los diabéticos que siguieron con su tratamiento insulínico habitual.

Al inicio del estudio, tras una hidratación previa oral de  $20 \text{ ml H}_2\text{O}/\text{kg}$  de peso/paciente, todos recibieron un bolus intravenoso de insulina  $70 \text{ mg}/\text{kg}$  peso/paciente y de paraaminohipurato (PAH) de  $8 \text{ mg}/\text{kg}$  de peso/paciente, seguido de una infusión constante de  $27 \text{ mg}/\text{minuto}$  de insulina y de  $8 \text{ mg}/\text{minuto}$  de PAH con bomba infusora durante toda la prueba. Como diluyente de ambas sustancias se utilizó suero de dextrosa al 5%, excepto en los diabéticos, que fue suero salino al 0,9%. Se dejó un período de reequilibrio de 45 minutos y posteriormente, después de 30 minutos más, se realizó un control extrayéndose muestras de sangre y orina para

determinar el FG y FPR basal. Durante toda la prueba se repuso el volumen de cada micción con la misma cantidad de  $\text{H}_2\text{O}$  por vía oral<sup>16</sup>.

Una vez obtenidos los flujos renales basales, los sujetos ingirieron  $1,5 \text{ g}$  de proteínas/kg de peso, en forma de suplemento lacteoproteico, preparado comercial, de alto valor biológico en 30 minutos. Después de 1 hora de haber finalizado la ingesta proteica se realizaron dos recolecciones sucesivas de orina y sangre separadas 60 minutos cada una de ellas.

Las extracciones de sangre se realizaron a través de un catéter insertado en la vena antecubital del brazo contralateral al de la infusión de inulina y PAH. Practicándose en total 6 determinaciones de sangre y orina. Dos para calcular los valores basales, dos para calcular los flujos a los 90 minutos y dos para los flujos a los 150 minutos postcarga proteica.

En sangre y orina se determinaron los valores de: inulina, PAH, creatinina, sodio, potasio y osmolaridad. A todos los pacientes se determinó la glucemia y a los diabéticos se les administró un suplemento de insulina rápida i.m. antes de la ingestión proteica.

La actividad de renina plasmática, aldosterona, cortisol, HGH, glucagón, ANP, vasopresina se determinaron en sangre y la PGE2 en orina. Obteniéndose muestras al inicio y al final del estudio<sup>17-19</sup>.

La presión arterial y frecuencia cardíaca fue determinada cada 60 minutos durante todo el estudio.

La reserva renal funcional (RRF) fue calculada según la fórmula de: filtrado glomerular después de la ingestión proteica menos filtrado glomerular basal ( $\text{RRF} = \text{FG}_{\text{post}} - \text{FG}_{\text{pre carga proteica}}$ ). La fracción de filtración renal (FFR) fue calculada como el cociente del filtrado glomerular con respecto al flujo plasmático renal ( $\text{FF} = \text{FG}/\text{FPR}$ ).

## ANALISIS ESTADISTICO

Todos los resultados fueron expuestos como error estándar. El test de Wilcoxon se utilizó para comparar datos apareados y el test de U Mann-Whitney para datos no apareados. El test de Kruskal-Wallis fue usado para la comparación de más de 2 grupos. Un valor de «p» < 0,05 fue considerado como significativo.

## RESULTADOS

Los resultados del período basal de los tres grupos son mostrados en la [tabla I](#).

En los sujetos sanos la TAM fue de  $91,4 \pm 3 \text{ mmHg}$  y no se modificó durante todo el test. El FG basal ( $115,55 \pm 7,4 \text{ ml}/\text{min}$ ) se incrementó de forma significativa ( $p < 0,02$ ) a los 90 minutos de la sobre-

**Tabla I.** Valores basales de los tres grupos.

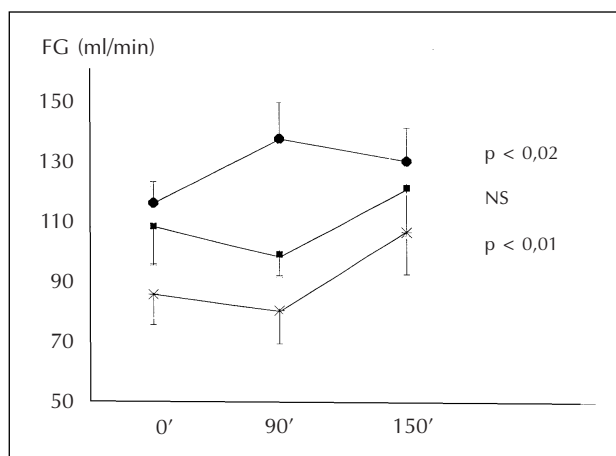
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Edad	26,5 ± 1,5	46,0 ± 2,2	37,6 ± 3,3
PAM (mmHg)	91,4 ± 3	111,8 ± 4	95,3 ± 3
Peso (kg)	74,4 ± 3	74,2 ± 3	67,9 ± 4
Creatinina plasma (µmol/l)	90,4 ± 6,1	131,3 ± 8,5	91,3 ± 6
Glicemia (mmol/l)	4,5 ± 0,1	6,9 ± 1,0	9,0 ± 1,6
Sodio plasma (mmol/l)	135,8 ± 2,5	138,1 ± 1,1	137,0 ± 2,2
Potasio plasma (mmol/l)	3,74 ± 0,0	3,9 ± 0,1	3,8 ± 0,0
Osmolaridad plasma (mOsmol/kg)	281,4 ± 4,6	280,8 ± 2,9	284,3 ± 4,1

carga proteica (136,94 ± 12,6 ml/min), pero permanecía inmodificado a los 150 minutos. El FPR basal (664,78 ± 70 ml/min) también sufría un incremento, pero no significativo, a los 90 minutos postcarga proteica (935,97 ± 194 ml/min). La RRF era de 28,5 ± 6 ml/min. La FFR permaneció inmodificada entre el período basal y el de sobrecarga, siendo de 18,2 ± 3,1% (tabla II y figura 1).

**Tabla II.** Cambios en la función renal y hormonas después de SOPL en el grupo 1, pacientes sanos.

	Basal	90 min	150 min
FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	115,55 ± 7,4	136,94 ± 12,6*	129,69 ± 11,2
FPR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	664,78 ± 70	935,97 ± 194	793,68 ± 79
FFR (%)	18,2 ± 1,7	18,2 ± 3,1	17,5 ± 2,6
Glucagón (pg/ml)	102,81 ± 7,5		170,43 ± 20**
PGE2 (pg/min)	522,7 ± 159		317,6 ± 145
RRF(ml/min)			28,5 ± 6

\* = 0,02, \*\* = 0,01.



**Fig. 1.**—Cambios del FG con la SOPL en grupo 1 (●), grupo 2 (\*) y grupo 3 (■)

El grupo de enfermedad renal no diabética la respuesta fue similar a los sujetos sanos pero de aparición más retardada (a los 150 minutos). La TAM fue de 111,8 ± 4 mmHg sin cambios durante el test. El FG basal era de 85,23 ± 10,5 ml/min y a los 150 minutos de 106,21 ± 14,7 ml/min, siendo estadísticamente significativo (p < 0,01). El FPR basal pasó de 370,9 ± 40,9 ml/min a 459,08 ± 67,9 ml/min a los 150 minutos sin significación estadística. La RRF era de 28,6 ± 7 ml/min y la FFR de 24,8 ± 3,5%, pero sin variaciones durante el estudio. Tanto la RRF y la FFR en este grupo fueron más elevadas que en el grupo de los pacientes sanos (tabla III).

**Tabla III.** Cambios en la función renal y hormonas después de SOPL en el grupo 2, pacientes con enfermedad renal.

	Basal	90 min	150 min
FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	85,23 ± 10,5	80,07 ± 11,2	106,21 ± 14,7*
FPR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	370,9 ± 40,9	448,6 ± 73	459,08 ± 67,9
FFR (%)	24,8 ± 3,5	22,09 ± 3	25,8 ± 4,3
Glucagón (pg/ml)	142,25 ± 11,6		200,33 ± 17,7*
PGE2 (pg/min)	334,53 ± 104		145,58 ± 27
RRF(ml/min)			28,6 ± 7

\* = 0,01.

El grupo afecto de nefropatía diabética incipiente tuvo una TAM de 95,3 ± 3 mmHg durante todo el test. El FG basal fue de 107,89 ± 13,2 ml/min y de 120,96 ± 15,9 ml/min a los 150 minutos. El FPR basal fue de 501,99 ± 160 ml/min y de 454,95 ± 108 ml/min a los 150 minutos, ambos resultados sin variación de significación estadística. La RRF fue de 12 ± 8 ml/min y la FFR fue de 34,3 ± 7,4%, difiriendo significativamente estos resultados con los grupos antes citados. Debemos remarcar que en este grupo los valores de glucemia no fueron superiores a 9 ± 1,6 mmol/l durante todo el estudio (tabla IV y figura 2).

**Tabla IV.** Cambios en la función renal y hormonas después de SOPL en el grupo 3, pacientes diabéticos tipo II.

	Basal	90 min	150 min
FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	107,89 ± 13,2	98,63 ± 7,7	120,96 ± 15,9
FPR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	501,99 ± 160	437,18 ± 125	454,95 ± 108
FFR (%)	28,44 ± 4,6	32,93 ± 10,4	34,1 ± 7,4
Glucagón (pg/ml)	151,75 ± 19,1		173,37 ± 9,7
PGE2 (pg/min)	463,68 ± 215		383,75 ± 196
RRF(ml/min)			12,0 ± 8

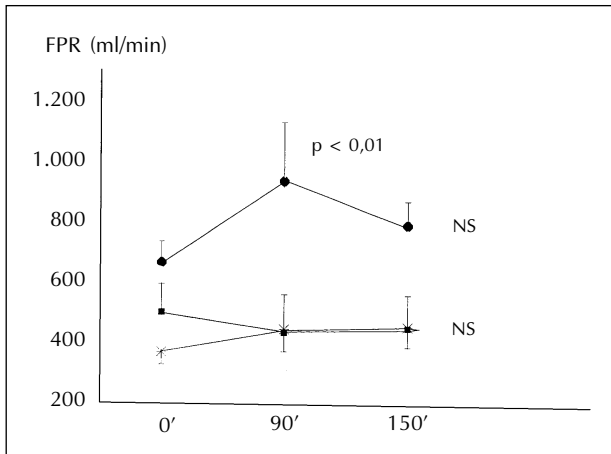


Fig. 2.—Cambios del FPR con la SOPL en grupo 1 (●), grupo 2 (\*) y grupo 3 (■)

Los valores basales de las diferentes hormonas estudiadas fueron similares en los 3 grupos, a excepción del glucagón. En los sujetos sanos el glucagón basal fue de  $102,81 \pm 7,5$  pg/ml y de  $170,43 \pm 20$  pg/ml a los 150 minutos de la SOPL; en los pacientes con enfermedades renales crónicas de  $142,25 \pm 11,6$  pg/ml en el período basal y  $200,33 \pm 17,7$  pg/ml después de SOPL; en los diabéticos de  $151,75 \pm 19,1$  pg/ml en el período basal y de  $173,37 \pm 9,7$  pg/ml después de SOPL. Evidenciando que los sujetos sanos tenían un valor basal de glucagón más bajo que los diabéticos y que los enfermos glomerulares, siendo este valor estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ). Pero después de SOPL los niveles de glucagón aumentaban significativamente en los sujetos sanos y en los renales crónicos ( $p < 0,01$ ), pero no en los diabéticos (fig. 3).

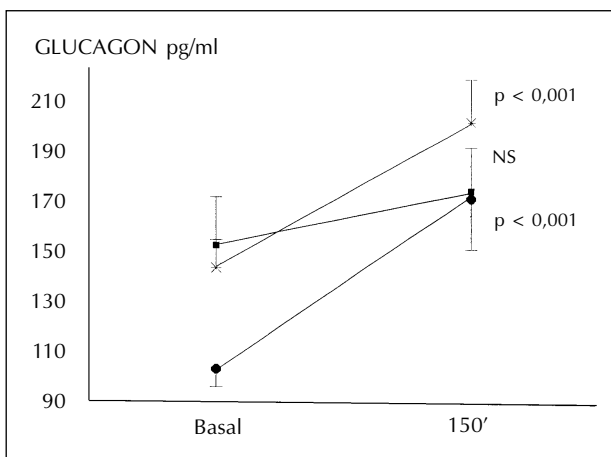


Fig. 3.—Cambios del glucagón después de la SOPL en grupo 1 (●), grupo 2 (\*) y grupo 3 (■)

Respecto a la PGE2 en orina no se observaron variaciones estadísticamente significativas después de la SOPL.

## DISCUSION

De los resultados obtenidos en nuestro estudio queremos remarcar que los FG y FPR basales en los 3 grupos no mostraban diferencias estadísticamente significativas y que estaban en los márgenes de la normalidad, pero el FG más bajo estaba en los pacientes diabéticos y que el FPR era más bajo en los pacientes con enfermedad renal crónica y en los pacientes diabéticos que en los sujetos sanos.

La FFR era claramente superior en los pacientes diabéticos pero con una RRF más baja respecto a los renales crónicos y los sujetos sanos.

Estos datos sugieren que los pacientes diabéticos están sometidos a una hiperfiltración y secundariamente una hipertensión glomerular mantenidas superiores a otras etiologías crónicas renales, factores patogénicos fundamentales, ya descritos en la aparición y evolución de la nefropatía diabética<sup>1,6,9,20</sup>.

Otro hecho que queremos remarcar es que el grupo de control sanos tenía una edad media inferior a la de los otros dos grupos, debido a que queríamos evitar los problemas renales derivados de la edad, ya que es conocido que a partir de los 30 años el FG y la FPR disminuyen de forma lineal<sup>21,22</sup> y aumenta la incidencia de esclerosis glomerular<sup>23</sup>. La pérdida de función renal ha sido atribuida a una disminución en el número de glomérulos funcionales y a progresivos cambios degenerativos vasculares<sup>24,25</sup>.

También cabe destacar que los sujetos sanos y los pacientes con enfermedad renal crónica tienen una elevación del FG post-SOPL y con una RRF elevada, pero la respuesta de incremento de la FR en los sujetos sanos es rápida mientras que en los pacientes con enfermedad renal crónica esta respuesta se ve retardada a los 150 minutos. Esta diferente respuesta, con condiciones basales similares de función renal, al ser sometidos a una SOPL, sugiere que un valor de creatinina similar no se corresponde con un mismo nivel funcional renal en pacientes con enfermedades renales de diversas etiologías y confirma que los valores de creatinina basales no son indicativos de la pérdida de función glomerular<sup>26</sup>. Nuestros resultados coinciden con otros estudios<sup>11,27</sup>, y sugieren que la respuesta del riñón enfermo es cualitativamente similar pero cuantitativamente diferente, sin una RRF uniforme y relacionada con la situación renal de la función basal.

Los pacientes con DMID con nefropatía incipiente y función renal normal no presentaban variaciones del

FG después de la SOPL ni cambios de la FFR, ya que partían de un FG aumentado de forma basal, y la RRF era nula. Resultados similares han sido expuestos en otros trabajos. Los diabéticos no tienen RRF<sup>27</sup> o presentan respuestas dispares, desde descensos a aumentos menores que los encontrados en los grupos controles<sup>28</sup>. La falta de respuesta a la SOPL en pacientes con un buen control glicémico, junto con un FG basal aumentado, sugiere una hiperfiltración basal relativa presente en estos grupos que puede favorecer un mayor desarrollo de la nefropatía diabética.

La SOPL estimula el FG pero sus diferentes respuestas pueden indicar de forma más precisa el verdadero desarrollo de la enfermedad renal<sup>29</sup>. Pero también se plantea la cuestión de si la cantidad y/o tipo de proteínas ingeridas pueden tener un papel importante en la respuesta renal. Así en los estudios publicados con SOPL la cantidad de proteínas oscila entre 70 y 80 g, siendo comparable a la utilizada por nosotros (1,5 g/kg de peso corporal)<sup>9,30-34</sup>. Pero otros estudios han evidenciado diferencias no relacionadas con el tipo de proteínas utilizadas<sup>35-39</sup>.

Nosotros hemos utilizado proteínas lácteas de un preparado comercial con buena respuesta en sanos y pacientes con nefropatía crónica, y con unos valores de RRF similares a los obtenidos en otros estudios realizados con proteínas de origen animal, particularmente carne, y además presentan la gran ventaja de su fácil administración<sup>10,11,27,40</sup>.

Con los resultados obtenidos, pensamos que la SOPL sirve y es más lógico considerarlo como un método más fidedigno en el estudio de la función renal.

Numerosas hormonas y péptidos vasoactivos han sido relacionados con las variaciones haemodinámicas post-SOPL<sup>41</sup>. Nosotros sólo encontramos variaciones de los valores basales en el glucagón.

Debido al hecho que las proteínas estimulan de forma directa la síntesis de glucagón, este último podría estar implicado en la respuesta renal a la SOPL. Los resultados de glucagón encontrados en los tres grupos fueron diferentes. Los sujetos sanos tenían los valores más bajos de glucagón basal, mientras que los pacientes diabéticos tenían los valores más altos.

Después de SOPL los valores de glucagón incrementaban de forma significativa en los sujetos sanos y en los pacientes con enfermedad renal crónica, pero no variaba en los pacientes con nefropatía diabética.

La semana anterior a la SOPL, todos siguieron una dieta con un contenido proteico homogéneo de 1 g por kg de peso. En los sanos esto suponía una ligera restricción respecto a una dieta normal y podría ser la razón de los niveles basales bajos de glucagón que presentaban. De todas formas se ha demostrado que la infusión de glucagón produce un incremento del FG<sup>13,28,42</sup>. Además debemos recor-

dar que el glucagón es producido por el páncreas después de una SOPL, y por esto ha sido propuesto como mediador de la hiperfiltración producida por la ingesta de proteínas<sup>43-45</sup>.

Nosotros encontramos niveles comparables de glucagón a los expuestos en los sujetos sanos y en pacientes con enfermedades renales. También otros autores<sup>28</sup> han observado que existían diferencias de glucagón entre los grupos de pacientes diabéticos y en controles. Después de SOPL, el FG y el glucagón incrementaban en los sujetos sanos, pero ese incremento era irregular en los pacientes diabéticos.

Así, de nuestros resultados vemos que los cambios del FG se corresponden a variaciones en el nivel de glucagón. Los aumentos de glucagón son importantes en los sujetos sanos y los pacientes con nefropatías. Estos mismos grupos son los que presentan estas variaciones al recibir una SOPL. La falta de respuesta a SOPL en los diabéticos se corresponde a una glucagonemia basal elevada. Por lo cual podría éste ser la principal alteración fisiopatológica de la hiperfiltración glomerular en el diabético y que ello justificara el aumento sostenido del FG, el incremento de la FFR y la RRF baja que presentan estos pacientes.

También debemos remarcar que en nuestro estudio las cifras tensionales de los diferentes grupos no sufrieron variaciones estadísticamente significativas y que los niveles de glucemia en los pacientes diabéticos se mantuvo en unos niveles de normalidad. Hechos importantes ambos, ya que en otros estudios la elevación de la TA y la hiperglicemia han sido implicados en la respuesta renal funcional en los pacientes afectados de diversas nefropatías<sup>9,15,46</sup>.

Por los resultados de funcionalismo renal obtenidos en nuestro estudio, sugerimos que la RRF y la hiperfiltración después de SOPL diferencian mejor el nivel funcional de enfermedad renal que la creatinina plasmática y el FG basal en su fase inicial.

Los pacientes con nefropatía diabética incipiente tienen ausencia de RRF, en comparación con sujetos sanos o con sujetos afectados de otros tipos de nefropatía con el mismo nivel de creatinina, lo cual sugiere la existencia de hiperfiltración mantenida en la diabetes mellitus.

Finalmente, por los datos que hemos obtenido, pensamos que el glucagón puede estar relacionado en la causa de la hiperfiltración glomerular de la nefropatía diabética.

### Agradecimientos

Este estudio ha sido, en parte, financiado por una beca (FIS 89/0542, FIS 90/0031) del Fondo de Investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad.

## A. FELIP y cols.

### BIBLIOGRAFIA

1. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *N Engl J Med* 303: 652-659, 1982.
2. Shimamura T, Morrison AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol* 79: 95-101, 1975.
3. Hostetter TH, Mejer TW, Rennke HG y cols. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced mass. *Kidney Int* 30: 509-517, 1986.
4. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 19: 410-415, 1981.
5. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 72: 375-380, 1982.
6. Castiglioni A, Savazzi GM: Physiopathology and clinical aspects of diabetic nephropathy. *Nephron* 50: 151-163, 1988.
7. Meyer TW, Lawrence WE, Brenner BM: Dietary protein and the progression of renal disease. *Kidney Int* 24 (Supl. 16): S243-S247, 1983.
8. Mitch WE: The influence of diet on the progression of renal insufficiency. *Ann Rev Med* 35: 249-264, 1984.
9. Bank N: Mechanisms of diabetic hyperfiltration. *Kidney Int* 40: 792-807, 1991.
10. Bosch JP, Saccaggi A, Laver A y cols.: Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 75: 943-950, 1983.
11. Bosch JP, Laver A, Glabman S: Short-term protein loading in assesment of patients with renal disease. *Am J Med* 77: 873-879, 1984.
12. Amiel C, Blanchet F, Friedlander G, Nitenberg A: Renal functional reserve. *Nephrol Dial Transplant* 5: 763-770, 1990.
13. Rodríguez-Iturbe B: The renal response to an acute protein load in man: clinical perspective. *Nephrol Dial Transplant* 5: 1-9, 1990.
14. Hirschberg RR, Zipser RD, Slomowitz LA, Kopple JD: Glucagon and prostaglandins are mediators of amino acid-induced rise in renal hemodynamics. *Kidney Int* 33: 1147-1155, 1988.
15. Jones SL, Kontessis P, Wiseman M y cols.: Protein intake and blood glucose as modulators of GFR in hyperfiltering diabetic patients. *Kidney Int* 41: 1620-1628, 1992.
16. Liedtke RR, Duarte C: Laboratory protocols and methods for measurement of glomerular filtration rate and renal plasma flow. In: Duarte CG ed. *Renal Function Tests: Clinical laboratory procedures and diagnosis*. Boston, Mass.: Little Brown & Co, 49-63, 1980.
17. Ginés P, Jiménez W, Arroyo V y cols.: Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: Plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction. *Hepatology* 8: 636-642, 1988.
18. Camps J, Martínez-Vea A, Pérez-Ayuso RM y cols.: Radioimmunoassay for arginine-vasopressin in cold ethanol extracts of plasma. *Clin Chem* 5: 882-884, 1983.
19. Rimola A, Ginés P, Arroyo V y cols.: Urinary excretion of 6-keto-prostaglandin F, Tromboxane B2 and Prostaglandin E2 in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 3: 111-117, 1986.
20. Hostetter TH: Pathogenesis of diabetic nephropathy. En: Mitch WE, Brenner BM, Stein JH, eds. *The progressive nature of renal disease*. New York: Churchill Livingstone, 149-166, 1986.
21. Rowe JW, Andres R, Tobin JD y cols.: The effect of age on creatinine clearance in men: A cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 31: 155-163, 1976.
22. Davies DF, Shock NW: Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity un adult males. *J Clin Invest* 29: 496-507, 1950.
23. Anderson S, Brenner BM: Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 80: 435-442, 1986.
24. Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS y cols.: Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res* 34: 309-316, 1974.
25. Kasiske BL: Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 31: 1153-1159, 1987.
26. Bauer JH, Brooks CS, Burch RN: Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2: 337-346, 1982.
27. Bosh JP, Lew S, Glabman S, Laver A: Renal hemodynamics changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am J Med* 81: 809-815, 1986.
28. Fioretto P, Trevisan R, Valerio A y cols.: Impaired renal response to a meat meal in insulin-dependent diabetes: Role of glucagon and prostaglandins. *Am J Physiol* 258: 675-683, 1990.
29. De Nicola L, Peterson OW, Obagi S y cols.: Renal functional reserve in experimental chronic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1383-1386, 1994.
30. Colome MF, Boudailliez B, Renaud H y cols.: Evaluation de la capacité maximale de filtration et de la réserve fonctionnelle rénale par un test de charge orale en protides chez l'adulte et chez l'enfant. *Néphrologie* 8: 197-204, 1987.
31. Viberti G, Bognetti E, Wiseman MJ y cols.: Effect of protein-restricted diet on renal response to a meat meal in humans. *Am J Physiol* 253: 388-393, 1987.
32. Krishna GG, Newell G, Miller E y cols.: Protein induced glomerular filtration: Role of hormonal factors. *Kidney Int* 33: 578-583, 1988.
33. Molina E, Herrera J, Rodríguez-Iturbe B: The renal functional reserve in health and renal disease in school age children. *Kidney Int* 34: 809-816, 1988.
34. Rodríguez-Iturbe B, Herrera J, García R: Relationship between glomerular filtration rate and renal blood flow at different levels of protein-induced hyperfiltration in man. *Clin Sci* 74: 11-15, 1988.
35. Bilo HJ, Schaap GH, Blaak E y cols.: Effects of chronic acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron* 53: 181-187, 1989.
36. Dhaene M, Sabot JP, Philippart Y y cols.: Effects of acute protein load of differents sources on glomerular filtration rate. *Kidney Int* 32 (Supl. 22): S25-S28, 1987.
37. Jones MG, Lee K, Swaminathan R: The effect of dietary protein on glomerular filtration rate in normal subjects. *Clin Nephrol* 27: 71-75, 1987.
38. Mansy H, Patel D, Tapson JS y cols.: Four methods to recruit renal functional reserve. *Nephrol Dial Transplant* 2: 228-232, 1987.
39. Buzio BM, Mutti A, Perazolli F y cols.: Protein-induced changes in function depend on the time administration but not on the dietary source. *Nephron* 56: 234-237, 1990.
40. Hostetter TH: Human renal response to a meat meal. *Am J Physiol* 250: 613-618, 1986.
41. Unger RH, Orci L: Physiology and pathophysiology of glucagon. *Physiol Rev* 56: 778-826, 1976.
42. Alvestrand A, Bergström J: Glomerular hyperfiltration after protein ingestion, during glucagon infusion, and in insulin-dependent diabetes is induced by a liver hormone: Deficient production on this hormone in hepatic failure. *Lancet* i: 195-197, 1984.
43. Castellino P, Hunt W, De Fronzo RA: Regulation of renal hemodynamics by plasma aminoacid and hormone concentrations. *Kidney Int* 32 (Supl. 2): D15-S20, 1987.
44. Castellino P, Coda B, De Fronzo RA: Effect of aminoacid infusion on renal hemodynamics in humans. *Am J Physiol* 251: 132-140, 1986.
45. Hirschberg RR, Zipser RD, Slomowitz LA, Kopple JD: Glucagon and prostaglandins are mediators of aminoacid induced rise in renal hemodynamics. *Kidney Int* 33: 1147-1155, 1988.
46. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A: Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51: 2-15, 1997.