

Hiperfiltración glomerular: una visión fisiopatológica para entender sus consecuencias y tratamiento

Glomerular hyperfiltration: a pathophysiological view to understand its consequences and treatment

Leopoldo Ardiles¹, Eduardo Lorca²

ABSTRACT

Glomerular hyperfiltration represents a defining feature of renal dysfunction in the context of obesity and diabetes mellitus. The term 'hyperfiltration nephropathy' has been used to describe obesity-related glomerulopathy and other adaptive nephropathies, emphasizing the central role of hyperfiltration in the pathogenesis of these conditions. Recent clinical trials have demonstrated that sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors or glucagon-like peptide-1 agonists are effective in reducing glomerular hyperfiltration and provide additional renal protection when used in conjunction with renin-angiotensin blockade in diabetic nephropathy. This review assesses the current evidence for a cause-and-effect relationship between physical forces related to hyperfiltration and the development of chronic kidney disease beyond diabetes. It also considers potential therapeutic interventions that could be offered to patients.

Correspondencia:
Leopoldo Ardiles
ORCID:
0000-0002-6197-0954
leopoldoardiles@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar

Recibido: 14-01-2025
Corregida: 24-01-2025
Aceptación: 22-02-2025

RESUMEN

La hiperfiltración glomerular (HG) es una característica distintiva de la disfunción renal en la obesidad y la diabetes mellitus. La glomerulopatía relacionada con la obesidad y otras nefropatías adaptativas han recibido el nombre de nefropatía por hiperfiltración, haciendo hincapié en el papel central que esta tiene en la patogénesis de dichas afecciones. Ensayos clínicos recientes han demostrado que los Inhibidores del Cotransportador-2 de Sodio-Glucosa o los Agonistas del Péptido-1- Similar al Glucagón, disminuyen la hiperfiltración glomerular y proporcionan una protección renal adicional al bloqueo del sistema renina-angiotensina en la nefropatía diabética. En esta revisión se consideran las pruebas actuales de una relación causa-efecto entre las fuerzas físicas relacionadas con la hiperfiltración y el desarrollo de la enfermedad renal crónica, más allá de la diabetes, así como las posibles intervenciones terapéuticas que pueden ofrecerse a los pacientes.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Glomerular Filtration Rate; Physiopathology; Obesity; Metabolic Syndrome; Diabetic Nephropathies.

Palabras Clave: Enfermedad Renal Crónica; Tasa de Filtración Glomerular; Fisiopatología; Obesidad; síndrome metabólico; Nefropatías diabéticas

1) Nefrología, Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

2) Departamento de Medicina Interna Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. Nefrología, Hospital del Salvador, Servicio de Salud Metropolitano Oriente

INTRODUCCIÓN

La tasa de filtración glomerular (TFG) se define como el volumen de filtración glomerular ajustado por el tiempo y resulta de la suma de las TFG individuales de cada nefrona. Un aumento de la TFG total en un riñón con un número normal de nefronas funcionantes dará lugar a una hiperfiltración glomerular absoluta.

La hiperfiltración glomerular absoluta (HG) puede ocurrir transitoriamente en individuos sanos después del consumo de grandes cantidades de proteínas o durante el embarazo. También puede observarse en la diabetes, obesidad o poliquistosis renal autosómica dominante ⁽¹⁾. Las nefropatías adaptativas, incluida la glomerulopatía relacionada con la obesidad, suelen denominarse nefropatías por hiperfiltración ⁽²⁾, destacando el importante papel que desempeña este fenómeno en el desarrollo de tales afecciones.

Ensayos clínicos han demostrado que los inhibidores del Cotransportador-2 de Sodio-Glucosa (SGLT2) o los Agonistas del Receptor del Péptido-1-Similar al Glucagon (GLP1) pueden reducir la HG y proporcionar una protección renal adicional junto con el bloqueo del sistema renina-angiotensina en la nefropatía diabética. Esta revisión examina las pruebas actuales de una relación causa-efecto entre las fuerzas físicas relacionadas con la hiperfiltración y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC), así como las posibles intervenciones terapéuticas.

HIPERFILTRACION GLOMERULAR

La teoría de la hiperfiltración

Durante la década del 70 comenzaron a estudiarse las bases teóricas del fenómeno de hiperfiltración glomerular, cuando Brenner ^(3,4) demostró que la nefrectomía unilateral en ratas puede provocar proteinuria, glomerulosclerosis del riñón remanente e insuficiencia renal progresiva. Esta observación sugiere que una disminución en el número de nefronas sanas conduciría a adaptaciones funcionales y estructurales provocando una mayor pérdida de nefronas y deterioro de la función renal residual en un ciclo autoperpetuante. Tras una ablación renal, los glomérulos remanentes sufren adaptaciones hemodinámicas como la vasodilatación de arteriolas aferentes, vasoconstricción de las

eferentes e incrementos en la fracción de filtración y presión hidráulica transcápilar para mantener la mejor filtración glomerular alcanzable. Pero esta HG compensatoria puede provocar expansión del volumen glomerular y aumento de los componentes de la matriz y número de células endoteliales y mesangiales. Desgraciadamente, los podocitos adultos no proliferan y tienden a ocupar espacio expandiéndose, dando lugar a brechas en su superficie de apoyo en la membrana basal glomerular (MBG), facilitando la aparición de proteinuria ⁽⁵⁾. A pesar de lo ya señalado, resulta interesante destacar que existen pacientes con carcinomas renales bilaterales sometidos a reducción del parénquima renal que no presentan este fenómeno ⁽⁶⁾, algo parecido a lo observado en agenesias renales, en que muchos pacientes viven con función renal normal y sin proteinuria.

Definición de la Hiperfiltración Glomerular

Aunque existe renovado interés por la TFG, se adolece de una definición precisa que permita realizar comparaciones entre estudios, lo que se ve impedido por varios factores. En primer lugar, existe gran variedad en los métodos de estimación o medición de la TFG utilizados, cada uno de los cuales se compara de forma diferente con el patrón oro (el aclaramiento de inulina). Además, existe un descenso natural de la TFG que acompaña al envejecimiento y, finalmente, existen diferencias de sexo y étnicas ⁽⁷⁾.

La ecuación desarrollada por la CKD Epidemiology Collaboration puede ser un indicador fiable de la TFG en pacientes con hiperfiltración ⁽⁸⁾. Los estudios que utilizaron fórmulas para estimar la TFG tuvieron un umbral de HG significativamente más bajo que los estudios que utilizaron otros métodos, sabiendo que el aclaramiento plasmático de Cr-51 EDTA, junto con el aclaramiento de inulina, son los más precisos.

En relación con el umbral de HG en la población adulta, diferentes estudios muestran gran variabilidad - desde 90.7 a 175 ml/min por 1.73 m²-, no obstante, la mitad de ellos usan valores entre 130 and 140 ml/min por 1.73 m². Lamentablemente, los que indican un umbral de HG frecuentemente carecen de un grupo de control y no ajustan el nivel de HG a la declinación del envejecimiento. Varios estudios

han definido hiperfiltración en adolescentes y niños no diabéticos con un umbral de Tasa de Filtración Glomerular Estimada (TFGe) $>120\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ⁽⁹⁾.

Para evitar las limitaciones de un punto de corte de HG definido, a falta de directrices claras, puede ser mejor valorar la asociación entre HG y resultados como muerte, ERC o microalbuminuria, sobre una base continua en lugar de dicotómica. Este enfoque ha demostrado validez estudiando la hipertensión ⁽¹⁰⁾ y microalbuminuria ⁽¹¹⁾, observándose que una HG en el quintil más alto de TFG se asocia a riesgo cardiovascular en adultos no diabéticos ⁽¹²⁾.

La HG se asocia a factores de riesgo de ERC, como la hipertensión ⁽¹³⁾ y el tabaquismo ⁽¹⁴⁾. La hipótesis que plantea que la HG es un precursor de enfermedad renal crónica progresiva se basa en la hiperfiltración de nefronas individuales ⁽¹⁵⁾. Como esta última no es posible de medir directamente en seres humanos vivos, los estudios epidemiológicos se basan en mediciones indirectas basadas en estimación o medición de la TFG total de ambos riñones, asumiendo ésta como la suma de las TFG de todas las nefronas. El número de nefronas varía con el sexo, peso de nacimiento y va decayendo con el envejecimiento. Es así como, tanto el sexo como la edad se han ido incorporando a las definiciones de HG poblaciones no diabéticas ⁽¹⁶⁾.

La hiperfiltración en la diabetes mellitus

Los mecanismos involucrados en la patogénesis de la Enfermedad Renal Diabética pueden ser resumidos en tres procesos, contribuyendo en variada proporción según el potencial genético, que modula la heterogeneidad en la influencia de los componentes hemodinámicos, metabólicos e inflamatorios ^(17,18).

Los diabéticos presentan característicamente una HG derivada de una excesiva relajación de las arteriolas aferentes incrementando el flujo sanguíneo en los capilares glomerulares, su presión intraluminal y, con el tiempo, hipertrofia glomerular e incremento en la superficie capilar glomerular, que en conjunto contribuyen al desarrollo y/o progresión de la enfermedad renal.

Las alteraciones hemodinámicas juegan un rol fundamental y ahí es clave el sistema renina angiotensina aldosterona (SRA). La

Angiotensina II al unirse a receptores específicos AT1 y AT2, ejerce efectos pleiotrópicos. La activación del receptor AT1 aumenta la resistencia en la arteriola eferente, aumentando la presión intraglomerular para mantener la filtración glomerular cuando sea necesario ⁽¹⁹⁾. Paralelamente, la Angiotensina II posee efectos no-hemodinámicos que incluyen aumento en secreción de aldosterona, activación macrofágica y producción de quimoquinas fibrogénicas, como MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) y TGF- β (transforming growth factor- β), estableciendo las condiciones para un ambiente inflamatorio ⁽²⁰⁾. La activación del SRA con incremento en la presión intraglomerular ha sido bien documentado en 75% de los diabéticos tipo 1 y en el 40% de aquellos de tipo 2 ⁽²¹⁾. La angiotensina, acompañada de endotelina, colaboran en los cambios glomerulares iniciales asociados a hiperglicemia, induciendo expansión mesangial ⁽²²⁾, y todos estos fenómenos conducen a la glomerulosclerosis ⁽²³⁾. Los podocitos son células fundamentales en la mantención de la selectividad de la barrera de filtración ⁽²⁴⁾ y su daño resulta en fusión pedicelar, facilitando el fenómeno de albuminuria.

Una alteración en el fenómeno de retroalimentación túbulo-glomerular se suma a los mecanismos involucrados en los cambios hemodinámicos glomerulares ⁽²⁵⁾. El túbulo contorneado proximal expuesto a altos niveles de glucosa sufre sobreexpresión de transportadores sodio-glucosa, especialmente SGLT2, para incrementar su reabsorción ⁽²⁶⁾. La resultante reducción en la llegada de sodio al túbulo distal, sentido en las células de la mácula densa, produce retroalimentación negativa y por aumento de secreción de renina, sobreestimulación del RAS, aumento de angiotensina II y constricción de la arteriola eferente ⁽²⁷⁾.

El síndrome metabólico como modelo de un estado de hiperfiltración

El análisis del síndrome de hiperfiltración en el síndrome metabólico (SM) es complejo porque resulta difícil aislar el efecto neto del sobrepeso. Basado en ello, se sugiere que la razón cintura/cadera pueda ser mejor que el IMC o la circunferencia de cintura aislada para evaluar los efectos de la hiperfiltración ⁽¹⁶⁾. Un incremento de peso aumenta la TFG absoluta sin aumentar

el número de nefronas, entonces, resultaría aconsejable no ajustar por peso corporal pues podría ocultar la asociación entre SM e HG. En general, se sabe que adultos y adolescentes con SM presentan con frecuencia HG, siendo buenos predictores de ella los niveles de triglicéridos y glucosa⁽¹⁶⁾, aunque otros autores han encontrado asociación sólo con glicemia y presencia de hipertensión⁽³⁶⁾. También se ha mostrado que la posibilidad de desarrollar HG aumenta con el número de criterios de SM existentes, aún ajustando según niveles de proteína-C-reactiva ultrasensible.

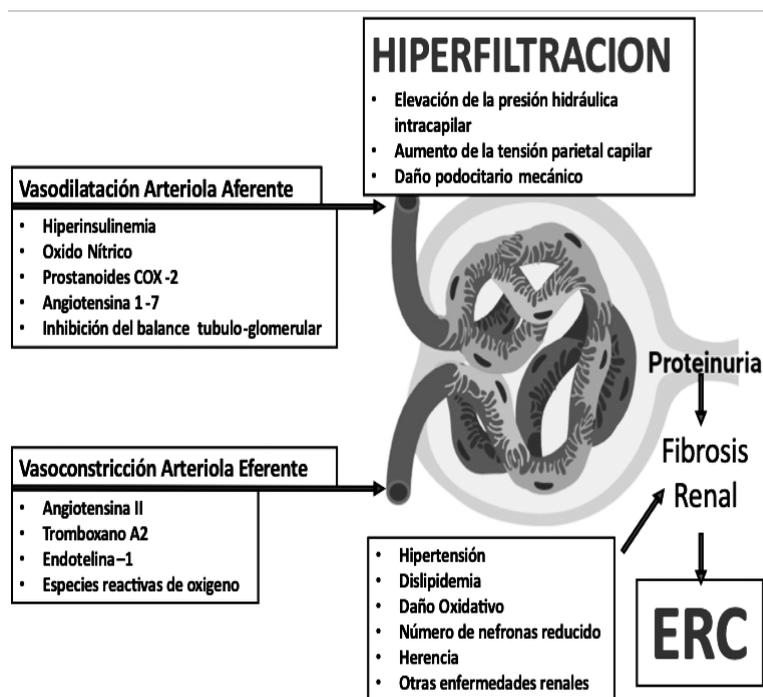
Metaanálisis de estudios de cohortes muestran que personas con SM aumentan en 34% el riesgo de desarrollar ERC, aunque en muchos estudios el riesgo es atenuado al

excluir a los sujetos con diabetes⁽³⁷⁾. El estudio RENIS pudo mostrar que la presencia de SM se asocia con mayor declinación en la TFG a 5 años⁽³⁸⁾, relacionando la HG al inicio del seguimiento con la caída de la TFG a largo plazo. Paralelamente, se ha observado que la concomitancia de SM e HG induce caída más rápida en la función renal⁽¹⁶⁾.

La hiperfiltración glomerular y sus implicancias en la enfermedad renal crónica

Característico de la ERC es la reducción de la población nefronal, independiente de su causa. Para conservar la TGF total, se desarrolla HG adaptativa en las nefronas funcionantes remanentes que está ilustrada en la **Figura 1**.

Figura 1: Mecanismos patogénicos por los que la hiperfiltración glomerular conduce al daño renal crónico



La hiperfiltración resulta de movimientos de fluidos que afectan estructuras glomerulares: sangre que circula por los capilares glomerulares y un ultrafiltrado que pasa al espacio de Bowman. Estas fuerzas causan tensión mecánica en la pared capilar afectando el endotelio, la membrana basal y los podocitos⁽³⁹⁾ y su intensidad dependerá de la viscosidad de los fluidos, la velocidad de flujo y el tamaño de la columna de hiperfiltración que atraviesa esa barrera⁽⁴⁰⁾ incrementando el

volumen del espacio de Bowman y el tamaño y lumen de las células tubulares proximales⁽⁴¹⁾.

Un incremento en la reabsorción de sodio puede explicarse por el mayor número de transportadores en el epitelio hipertrofiado⁽⁴²⁾ y la mayor presión oncótica peritubular inducida por la hiperfiltración⁽⁴³⁾. La HG puede afectar por sí misma la función tubular aumentando la carga de solutos en el TCP, como los aminoácidos, que pueden activar mTORC1 induciendo

crecimiento tubular⁽⁴⁴⁾.

Una disfunción tubular reabsortiva puede causar albuminuria⁽³⁶⁾ independiente de la alteración en la selectividad del filtro glomerular. En ello, puede influir una reducción del tiempo de contacto del fluido tubular con el epitelio que genera un gradiente de concentración en el lumen tubular⁽¹¹⁾.

La naturaleza progresiva, característica de las nefropatías crónicas es independiente de su causa. Si bien los factores genéticos tienen un rol en la susceptibilidad y progresión, la proteinuria es gravitante en la evolución. Ante la filtración excesiva de proteínas, la capacidad tubular de reabsorción es sobrepasada, activándose la célula epitelial que gatilla fenómenos inflamatorios y vías profibrogénicas para inducir fibrosis glomerular y tubulointersticial, propios de la ERC progresiva⁽⁴⁵⁾. Los inhibidores del SRA, al recuperar las propiedades de selectividad del filtro glomerular pueden limitar la velocidad de declinación de la función renal en diabéticos y no diabéticos reduciendo la proteinuria⁽⁴⁶⁾.

INTERVENCIONES CLÍNICAS PARA REDUCIR LA HIPERFILTRACIÓN

Tanto en enfermedades renales primarias, sistémicas, autoinmunes o cualquier otra condición que reduzca la población nefronal, un tratamiento inespecífico de renoprotección, agregado a las terapias específicas de cada enfermedad, permitirá conservar el tejido renal remanente y mitigará la dañina hiperfiltración compensatoria⁽⁴⁶⁾. Entendidos los mecanismos y consecuencias de la HG, resultará más fácil entender las estrategias terapéuticas destinadas a su modificación.

El control de la hipertensión arterial

La relación hipertensión arterial-HG y sus consecuencias renales y cardiovasculares han sido demostrados en diabetes, obesidad, síndrome metabólico⁽³⁸⁾, ERC⁽⁴⁷⁾ y estados precoces de hipertensión aislada⁽⁴⁸⁾. Cualquier estrategia que baje la presión arterial sistémica puede reducir la HG. Conocidos los efectos hemodinámicos y no hemodinámicos del bloqueo del SRA, estas drogas resultan las más recomendables y junto con el tratamiento de la hipertensión, reducen la hiperfiltración y sus consecuencias.

El control de la glicemia

La patogenia de la enfermedad renal diabética reside en la hiperglicemia y los cambios hemodinámicos asociados. La hipertensión intraglomerular y la hiperfiltración son más frecuentes en diabéticos que en sujetos normales, en una relación “dosis-dependiente” con los niveles de HbA1c⁽⁴⁹⁾. En ratas diabéticas hiperglicémicas la reducción de la glicemia se acompaña a reducción de la HG⁽⁵⁰⁾; algo parecido se puede observar en diabéticos tipo 2 en quienes los cambios en la glicemia se acompañan de cambios en la TFG estimada⁽⁵¹⁾.

Un adecuado control glicémico, idealmente con drogas que tengan efecto sobre la HG, tendrá influencia en la progresión de la enfermedad renal diabética.

Cambios en la dieta

Nuestros actuales hábitos dietéticos, con alta y permanente disponibilidad de alimentos, especialmente proteínas animales, pueden afectar la filtración glomerular. Se ha observado una menor incidencia de ERC, incluyendo albuminuria, en quienes optan por dietas basadas en plantas⁽⁵²⁾. Desde 1948, se han propuesto cambios dietéticos que incluyen una restricción de proteínas en etapas precoces de la ERC para proteger nefronas remanentes y retardar progresión⁽⁵³⁾. Diferentes dietas han sido propuestas, destacando la DASH, mediterránea, semi-vegetariana, y otras constituidas absoluta o predominantemente por plantas, hipoproteicas y con muy baja ingesta de proteínas de origen animal, demostrando beneficios complementarios⁽⁵²⁾. Los cambios desde una dieta con proteínas animales a una basada en plantas, producen reducción en los niveles de albuminuria en diabéticos tipo 2⁽⁵⁴⁾, con efecto positivo sobre la acidosis metabólica y la hiperfosfemia, aparte de reducir los niveles de toxinas urémicas.

Experimentalmente, una dieta rica en proteínas eleva la filtración glomerular e induce producción de citoquinas proinflamatorias y profibróticas⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. El estudio MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) pudo demostrar bajas en la TFG al incorporar dietas bajas en proteínas⁽⁵⁸⁾.

Queda por demostrar si estos efectos son dependientes de la sola restricción proteica o del origen animal o vegetal de las proteínas⁽⁵⁹⁾.

El manejo de la obesidad

La obesidad es factor de riesgo para aparición y progresión de ERC y cualquier intervención dietética que resulte en reducción del peso mejora la evolución de las enfermedades renales ⁽⁶⁰⁾.

Cambios de estilo de vida para reducir sobrepeso en sujetos en riesgo de ERC o en sus etapas precoces, contribuyen al mejor manejo de la diabetes e hipertensión arterial.

El impacto de la baja ponderal, como variable autónoma para bajar la HG, es un desafío incluso en situaciones de diabetes e hipertensión ^(61,62) y puede lograrse con dietas, actividad física, medicaciones anti-obesidad e intervenciones quirúrgicas bariátricas.

Existe evidencia del beneficio de la cirugía bariátrica para reducir la albuminuria y la declinación funcional renal, mejorando la HG en obesos con alteraciones renales ⁽⁶³⁾.

El efecto de la actividad física, elemento clave en la obtención de una baja de peso, es un desafío por demostrar, probablemente porque es difícil aislarla de los otros cambios inducidos por ella, explicando la escasez de estudios. Mujeres con sobrepeso e hiperfiltración tras ejercicios de fuerza y resistencia, pudieron bajar su TFG ⁽⁶⁴⁾.

La intervención sobre el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Esta es actualmente la herramienta más relevante para prevenir el inicio y retardar la progresión de la ERC. Altamente efectiva en mejorar la HG y la alteración de permeabilidad, reduce el tráfico proteico para evitar la toxicidad de las proteínas filtradas sobre los glomérulos y el tubulointersticio. Adicionalmente, han demostrado reducir el riesgo cardiovascular ⁽⁶⁵⁾.

A lo anterior se suman estudios sugiriendo una vía patogénica por la cual la aldosterona puede inducir HG, agravando el riesgo de ERC en sujetos con hiperaldosteronismo primario y obesos con sobreactivación del receptor de mineralocorticoides. Estos hallazgos podrían aportar nuevas ventanas terapéuticas para el manejo de la hipertensión asociada a obesidad y su repercusión en la ERC ⁽⁶⁶⁾.

Los inhibidores de SGLT2

Inicialmente diseñadas como hipoglicemiantes, han mostrado efectos renales significativos, reduciendo la incidencia de

proteinuria y la progresión de la enfermedad renal, además de estabilizar la función cardíaca, mejorar el riesgo CV y la mortalidad general ⁽⁶⁷⁾.

Poseen efecto hipoglicemiante moderado, pueden inducir baja de peso y presión arterial, uricemia y colaborar en la corrección de dislipidemias, además de efectos pleiotrópicos y antiinflamatorios independientes de sus efectos hemodinámicos y metabólicos ⁽⁶⁸⁾.

La característica reducción en la reabsorción de glucosa lleva a un incremento en la llegada de iones a los segmentos más distales de la nefrona. El aparato yuxtaglomerular interpreta este fenómeno como hiperfiltración e intenta corregirlo mediante vasoconstricción de la arteriola aferente y dilatación de la arteriola eferente, reduciendo así la HG. Con ello reducen la presión hidrostática capilar glomerular y la TFG, reduciendo el daño mecánico sobre el endotelio, mejorando la selectividad de la barrera de filtración, reduciendo la proteinuria y con ello protegiendo de la consecuente activación tubulointersticial inflamatoria profibrogénica ⁽⁶⁹⁾.

El efecto hemodinámico inicial, tan característico, que las distingue de otros hipoglicemiantes más antiguos, puede evidenciarse por una caída en la TFG, que predice la buscada reducción de la proteinuria y la protección funcional ⁽⁷⁰⁾.

Adicionalmente, facilitan el uso de fármacos bloqueadores del SRA mejorando el manejo del potasio, reduciendo la incidencia de hiperkalemia ⁽⁷¹⁾.

Los agonistas del receptor GLP1

También hipoglicemiantes, son eficientes reductores del sobrepeso mejorando la salud cardiovascular en obesos sin diabetes. Aunque los mecanismos involucrados en la renoprotección aún están por definirse completamente, su impacto renal puede ser atribuible a efectos sobre el intercambiador sodio-hidrógeno-3 en túbulo proximal y sobre cardiomiocitos induciendo al péptido auricular natriurético. Como resultado de ello, aumenta la entrega de sodio distal, favoreciendo una inhibición de la retroalimentación túbulo-glomerular, del SRA, y por ello, de la HG ⁽⁷²⁾. En estados iniciales de nefropatía diabética, estas drogas pueden tener efecto directo sobre el receptor GLP-1 en el tejido renal, y en modelos

animales se les reconocen efectos antioxidantes, antiinflamatorios y anti fibróticos renales ⁽⁷³⁾.

CONCLUSIÓN

El manejo efectivo de la HG requiere un enfoque multidisciplinario. La colaboración entre diabetólogos, nutricionistas, cirujanos bariátricos, psicólogos, kinesiólogos y nefrólogos

permitirá diseñar personalmente las mejores estrategias (**Tabla 1**).

Conocidas las bases fisiopatológicas de las estrategias útiles para revertir el fenómeno de HG, resulta ineludible establecer un manejo racional orientado a revertir las consecuencias renales y sobre el riesgo cardiovascular de este dañino fenómeno.

Tabla 1: Medidas propuestas para reducir la hiperfiltración glomerular

Dieta	Dieta baja en calorías para normalizar peso corporal, basada en plantas, baja en proteínas y restringida en sodio
Reducción del sobrepeso	Cualquier medida que lo logre, mejora la hiperfiltración: <ul style="list-style-type: none"> · Dieta o estilo de vida saludable, incluyendo ejercicio · Medicamentos reductores del apetito: incretinas. · Cirugía Bariátrica
Inhibición del Sistema Renina -Angiotensina-Aldosterona	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina Bloqueadores de receptores de Angiotensina II ¿Antagonistas del receptor de mineralocorticoides?
Antidiabéticos	Inhibidores de cotransportadores de sodio y glucosa tipo 2 Agonistas del receptor GLPI

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Cortinovis M, Perico N, Ruggenenti P, Remuzzi A, Remuzzi G. Glomerular hyperfiltration. *Nature Reviews Nephrology*. 2022;18(7):435-51.
- 2) Praga M. Synergy of low nephron number and obesity: a new focus on hyperfiltration nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2594-7.
- 3) Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. 1996;49(6):1774-7.
- 4) Deen WM, Maddox DA, Robertson CR, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VII. Response to reduced renal mass. *Am J Physiol*. 1974;227(3):556-62.
- 5) Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, Li SJ, Wang QW, Li LS. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):772-9.
- 6) González E, Gutiérrez E, Morales E, Hernández E, Andrés A, Bello I, et al. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int*. 2005;68(1):263-70.
- 7) Cachat F, Combescure C, Cauderay M, Girardin E, Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):382-9.
- 8) Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis*. 2010;56(3):486-95.
- 9) Lee AM, Charlton JR, Carmody JB, Gurka MJ, DeBoer MD. Metabolic risk factors in nondiabetic adolescents with glomerular hyperfiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(9):1517-24.
- 10) Forman JP, Brenner BM. ‘Hypertension’ and ‘microalbuminuria’: the bell tolls for thee. *Kidney Int*. 2006;69(1):22-8.
- 11) Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int*. 2006;70(7):1214-22.
- 12) Eriksen BO, Løchen ML, Arntzen KA, Bertelsen G, Eilertsen BA, von Hanno T, et al. Subclinical cardiovascular disease is associated with a high glomerular filtration rate in the nondiabetic general population. *Kidney Int*. 2014;86(1):146-53.
- 13) Staplin N, Herrington WG, Murgia F, Ibrahim M, Bull KR, Judge PK, et al. Determining the Relationship Between Blood Pressure, Kidney

- Function, and Chronic Kidney Disease: Insights from Genetic Epidemiology. *Hypertension*. 2022;79(12):2671-81.
- 14) Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):585-91.
 - 15) Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*. 1983;23(4):647-55.
 - 16) Stefansson VT, Schei J, Jenssen TG, Melsom T, Eriksen BO. Central obesity associates with renal hyperfiltration in the non-diabetic general population: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):172.
 - 17) Naaman SC, Bakris GL. Diabetic Nephropathy: Update on Pillars of Therapy Slowing Progression. *Diabetes Care*. 2023;46(9):1574-86.
 - 18) Watanabe K, Sato E, Mishima E, Miyazaki M, Tanaka T. What's New in the Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease: Recent Advances. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1).
 - 19) Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med*. 1996;334(25):1649-54.
 - 20) Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Rupérez M, Egido J. Proinflammatory actions of angiotensins. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001;10(3):321-9.
 - 21) Premaratne E, Verma S, Ekinici EI, Theverkalam G, Jerums G, MacIsaac RJ. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. *Diabetes Metab*. 2015;41(1):5-17.
 - 22) Bakris GL, Fairbanks R, Traish AM. Arginine vasopressin stimulates human mesangial cell production of endothelin. *J Clin Invest*. 1991;87(4):1158-64.
 - 23) Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol*. 2003;23(2):194-9.
 - 24) Barutta F, Bellini S, Gruden G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(7):493-520.
 - 25) Poursharif S, Hamza S, Braam B. Changes in Proximal Tubular Reabsorption Modulate Microvascular Regulation via the TGF System. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11203
 - 26) Tuttle KR. Back to the Future: Glomerular Hyperfiltration and the Diabetic Kidney. *Diabetes*. 2017;66(1):14-6.
 - 27) Grabias BM, Konstantopoulos K. The physical basis of renal fibrosis: effects of altered hydrodynamic forces on kidney homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(5):F473-85.
 - 28) Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafer U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000;278(5):F817-22.
 - 29) Rebelos E, Dadson P, Oikonen V, Iida H, Hannukainen JC, Iozzo P, et al. Renal hemodynamics and fatty acid uptake: effects of obesity and weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;317(5):E871-E8.
 - 30) Sandino J, Luzardo L, Morales E, Praga M. Which Patients with Obesity Are at Risk for Renal Disease? *Nephron*. 2021;145(6):595-603.
 - 31) Reisin E, Jack AV. Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. *Med Clin North Am*. 2009;93(3):733-51.
 - 32) Raikou VD, Gavriil S. Body-mass index and the risk of albuminuria in hypertensive patients with a poor estimated glomerular filtration rate and the potential role of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1041-6.
 - 33) Vega J, Huidobro J, Sepúlveda R. La indexación a la superficie corporal disminuye la estimación de la velocidad de filtración glomerular y aumenta la severidad en la calcificación de la enfermedad renal crónica en la población con sobrepeso y obesidad. *Revista Médica de Chile*. 2024;152(7):798-807.
 - 34) Fernández P, Nores ML, Douthat W, de Arteaga J, Luján P, Campazzo M, et al. Estimation of Glomerular Filtration Rate in Obese Patients: Utility of a New Equation. *Nutrients*. 2023;15(5):1233.
 - 35) Ogná A, Forni Ogná V, Bochud M, Guessous I, Paccaud F, Burnier M, et al. Association between obesity and glomerular hyperfiltration: the confounding effect of smoking and sodium and protein intakes. *Eur J Nutr*. 2016;55(3):1089-97.
 - 36) Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S. The number of metabolic syndrome components is a good risk indicator for both early- and late-stage kidney damage. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(3):277-85.
 - 37) Wu N, Qin Y, Chen S, Yu C, Xu Y, Zhao J, et al. Association between metabolic syndrome and incident chronic kidney disease among Chinese: A nation-wide cohort study and updated meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(7):e3437.
 - 38) Bystad EW, Stefansson VTN, Eriksen BO, Melsom T. The Association Between Metabolic Syndrome, Hyperfiltration, and Long-Term GFR Decline in the General Population. *Kidney Int Rep*. 2023;8(9):1831-40.

- 39) Endlich N, Endlich K. The challenge and response of podocytes to glomerular hypertension. *Semin Nephrol.* 2012;32(4):327-41.
- 40) Srivastava T, Thiagarajan G, Alon US, Sharma R, El-Meanawy A, McCarthy ET, et al. Role of biomechanical forces in hyperfiltration-mediated glomerular injury in congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(5):759-65.
- 41) Tobar A, Ori Y, Benchetrit S, Milo G, Herman-Edelstein M, Zingerman B, et al. Proximal tubular hypertrophy and enlarged glomerular and proximal tubular urinary space in obese subjects with proteinuria. *PLoS One.* 2013;8(9):e75547.
- 42) Weinbaum S, Duan Y, Satlin LM, Wang T, Weinstein AM. Mechanotransduction in the renal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(6):F1220-36.
- 43) Chagnac A, Herman M, Zingerman B, Erman A, Rozen-Zvi B, Hirsh J, et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):3946-52.
- 44) Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:351-75.
- 45) Sharma S, Smyth B. From Proteinuria to Fibrosis: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Kidney and Blood Pressure Research.* 2021;46(4):411-20.
- 46) Cortinovis M, Ruggenenti P, Remuzzi G. Progression, Remission and Regression of Chronic Renal Diseases. *Nephron.* 2016;134(1):20-4.
- 47) Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2021;398(10302):786-802.
- 48) Harrap SB, Cumming AD, Davies DL, Foy CJ, Fraser R, Kamitani A, et al. Glomerular hyperfiltration, high renin, and low- extracellular volume in high blood pressure. *Hypertension.* 2000;35(4):952-7.
- 49) Shilpasree AS, Patil VS, Revanasiddappa M, Patil VP, Ireshnavar D. Renal Dysfunction in Prediabetes: Confirmed by Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria. *J Lab Physicians.* 2021;13(3):257-62.
- 50) Stackhouse S, Miller PL, Park SK, Meyer TW. Reversal of glomerular hyperfiltration and renal hypertrophy by blood glucose normalization in diabetic rats. *Diabetes.* 1990;39(8):989-95.
- 51) Weil EJ, Kobes S, Jones LI, Hanson RL. Glycemia affects glomerular filtration rate in people with type 2 diabetes. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):397.
- 52) Joshi S, McMacken M, Kalantar-Zadeh K. Plant-Based Diets for Kidney Disease: A Guide for Clinicians. *American Journal of Kidney Diseases.* 2021;77(2):287-96.
- 53) Brenner BM, Meyer TW, 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.* 1982;307(11):652-9.
- 54) Wheeler ML, Fineberg SE, Fineberg NS, Gibson RG, Hackward LL. Animal versus plant protein meals in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: effects on renal, glycemic, and lipid parameters. *Diabetes Care.* 2002;25(8):1277-82.
- 55) Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int.* 1986;30(4):509-17.
- 56) Kontessis P, Jones S, Dodds R, Trevisan R, Nosadini R, Fioretto P, et al. Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney Int.* 1990;38(1):136-44.
- 57) Gretz N, Meisinger E, Strauch M. Hyperfiltration due to amino and keto acid supplements of low-protein diets: influence on creatinine clearance. *Infusionsther Klin Ernahr.* 1987;14 Suppl 5:30-3.
- 58) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-84.
- 59) Sakaguchi Y, Kaimori J-Y, Isaka Y. Plant-Dominant Low Protein Diet: A Potential Alternative Dietary Practice for Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2023;15(4):1002.
- 60) Ngoh CLY, So JBY, Tiong HY, Shabbir A, Teo BW. Effect of weight loss after bariatric surgery on kidney function in a multiethnic Asian population. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(3):600-5.
- 61) Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gaftor U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(6):1480-6.
- 62) Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am*

- Soc Nephrol.* 2009;4(10):1565-74.
- 63) Li K, Zou J, Ye Z, Di J, Han X, Zhang H, et al. Effects of Bariatric Surgery on Renal Function in Obese Patients: A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163907.
- 64) Szulińska M, Skrypnik D, Ratajczak M, Karolkiewicz J, Madry E, Musialik K, et al. Effects of Endurance and Endurance-strength Exercise on Renal Function in Abdominally Obese Women with Renal Hyperfiltration: A Prospective Randomized Trial. *Biomed Environ Sci.* 2016;29(10):706-12.
- 65) Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism in nondiabetic chronic nephropathies. *Seminars in Nephrology.* 2004;24(2):158-67.
- 66) Fu Y, Hall JE, Lu D, Lin L, Manning RD, Cheng L, et al. Aldosterone blunts tubuloglomerular feedback by activating macula densa mineralocorticoid receptors. *Hypertension.* 2012;59(3):599-606.
- 67) Matthews J, Herat L, Schlaich MP, Matthews V. The Impact of SGLT2 Inhibitors in the Heart and Kidneys Regardless of Diabetes Status. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(18):14243.
- 68) Bendotti G, Montefusco L, Pastore I, Lazzaroni E, Lunati ME, Fiorina P. The anti-inflammatory and immunological properties of SGLT-2 inhibitors. 2023 Dec;46(12):2445-2452.
- 69) Chen X, Hocher CF, Shen L, Krämer BK, Hocher B. Reno- and cardioprotective molecular mechanisms of SGLT2 inhibitors beyond glycemic control: from bedside to bench. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2023;325(3):C661-C81.
- 70) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34.
- 71) Fletcher RA, Jongs N, Chertow GM, McMurray JJV, Arnott C, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on Discontinuation of Renin-angiotensin System Blockade: A Joint Analysis of the CREDENCE and DAPA-CKD Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2023 Dec 1;34(12):1965-1975.
- 72) Granata A, Maccarrone R, Anzaldi M, Leonardi G, Pesce F, Amico F, et al. GLP-1 receptor agonists and renal outcomes in patients with diabetes mellitus type 2 and diabetic kidney disease: state of the art. *Clinical Kidney Journal.* 2022;15(9):1657-65.
- 73) Maruno S, Tanaka T, Nangaku M. Exploring molecular targets in diabetic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract.* 2022;41(Suppl 2):S33-s45.