



UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Departamento de Ciencias da Saude

**HIPERLEPTINEMIA EN PACIENTES URÉMICOS SOMETIDOS A DIÁLISIS O
TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA UREMIA. ANÁLISIS DE SUS
DETERMINANTES Y POSIBLE RELACIÓN CON EL ESTADO NUTRICIONAL**

MEMORIA

Presentada para optar al grado de Doctor en Medicina

María Teresa García Falcón

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DA SAUDE

**HIPERLEPTINEMIA EN PACIENTES UREMICOS SOMETIDOS A DIALISIS O
TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA UREMIA. ANALISIS DE SUS
DETERMINANTES Y POSIBLE RELACION CON EL ESTADO NUTRICIONAL**

MEMORIA

Presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por

María Teresa García Falcón

Don Fernando Cordido Carballido, Doctor en Medicina, Catedrático de la Escuela Universitaria de A Coruña y Médico Adjunto de Endocrinología del Hospital Juan Canalejo de A Coruña

CERTIFICO

Que la licenciada en Medicina y Cirugía Doña María Teresa García Falcón ha realizado bajo la dirección de los Doctores en Medicina Doña Ana Rodríguez-Carmona de la Torre y Don Miguel Pérez Fontán el trabajo titulado

Hiperleptinemia en pacientes urémicos sometidos a Diálisis o tratamiento conservador de la uremia. Análisis de sus determinantes y posible relación con el estado nutricional para optar al grado de Doctor.

Revisado el presente trabajo, como Tutor de María Teresa García Falcón, quedo conforme con su presentación para ser juzgado como Tesis Doctoral

A Coruña, 30 de Mayo de 2001

Fdo: Dr. D. Fernando Cordido Carballido

Doña Ana Rodríguez-Carmona de la Torre, Doctora en Medicina y Médico Especialista en Nefrología del Hospital Juan Canalejo de A Coruña y Don Miguel Pérez Fontán, Doctor en Medicina y Médico Especialista en Nefrología del Hospital Juan Canalejo de A Coruña

CERTIFICAN

Que la licenciada en Medicina y Cirugía Doña María Teresa García Falcón ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado:

Hiperleptinemia en pacientes urémicos sometidos a Diálisis o tratamiento conservador de la uremia. Análisis de sus determinantes y posible relación con el estado nutricional

Revisado el presente trabajo, quedamos conformes con su presentación para ser juzgado como tesis doctoral

A Coruña, 30 de Mayo de 2001

Fdo: Dra. Dña Ana Rodríguez-Carmona

Fdo: Dr. D. Miguel Pérez Fontán

DEDICATORIA

A mis padres

A Angel

A Fede

AGRADECIMIENTOS

A los Doctores Ana Rodríguez-Carmona y Miguel Pérez Fontán, directores de este trabajo de investigación, a quienes se debe el diseño del mismo y la constante supervisión durante su elaboración.

Al Doctor Francisco Valdés Cañedo, quien me inició en la investigación clínica y me facilitó y estimuló en la realización de esta tesis.

Al Doctor Fernando Cordido Carballido, tutor de esta tesis, por su ayuda y orientación en la planificación y realización de la misma.

A todos los miembros del Servicio de Nefrología y laboratorio de Nefrología por su colaboración.

Al Doctor Juan Ojea de Castro, por su ayuda y buenos consejos.

A mi familia, por su apoyo y comprensión durante la realización de este trabajo.

Al Doctor Alvarez Jorge, por su dedicación, estímulo constante y apoyo incondicional.

ABREVIATURAS

ANU	Aparición de nitrógeno ureico
ATN	Aparición total de nitrógeno
ANP	Equivalente proteico de la aparición total de nitrógeno
ANPn	ANP normalizado
CCr	Aclaramiento de creatinina
CCK	Colecistokinina
DEXA	Absorciometría dual de rayos x
CMBM	Circunferencia muscular del brazo medio
DP	Diálisis Peritoneal
DPCA	Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria
DPA	Diálisis Peritoneal Automática
GH	Hormona del crecimiento
GHRH	Factor estimulador de GH
HD	Hemodiálisis
HTA	Hipertensión arterial
IGF	Factor de crecimiento "insulin-like"
IGF-BP	Proteínas transportadoras de IGF
IL	Interleukina
IMC	Índice de masa corporal
IRC	Insuficiencia renal crónica
IRCT	IRC terminal
NPY	Neuropéptido Y
PRE	Prediálisis
PT	Pliegue tricípital
PTHi	Hormona paratiroidea intacta
SNC	Sistema nervioso central
VGS	Valoración global subjetiva

INDICE

► INTRODUCCION	1
1. LEPTINA	
1.1. Antecedentes históricos	2
1.2. Estructura del gen <i>ob</i>	3
1.3. Estructura de la proteína	4
1.4. El receptor de leptina	5
1.4.1. Descripción	5
1.4.2. Mutaciones del receptor de leptina	7
1.5. Regulación de la producción leptina	8
1.6. Acciones fisiológicas de la leptina	11
1.7. Relación entre leptina y eje GH-IGF-I	16
1.8. Papel de la leptina en fisiopatología humana	18
1.8.1. Leptina en el neonato	18
1.8.2. Leptina en la niñez y pubertad	19
1.8.3. Leptina y obesidad	19
1.8.4. Leptina y la respuesta metabólica y neuroendocrina a la privación de alimento	22
1.8.5. Leptina en Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus y Enfermedad de ovario poliquístico	23
1.8.6. Leptina y trastornos de alimentación	24
1.8.7. Leptina en otras situaciones clínicas	25
1.9. Regulación hormonal del apetito y la ingesta y del balance energético	25
1.9.1. Modelo de "depleción-repleción"	26
1.9.2. Modelo "lipostático"	27
1.9.3. Papel del sistema nervioso central. Vías efectoras centrales	27

1.10. Leptina y riñón	28
1.10.1. Aclaramiento	28
1.10.2. Efectos de la leptina sobre el riñón	29
1.10.3. Acumulación de leptina en la IRC	30
1.10.4. Causas de hiperleptinemia en la IRC	31
1.10.5. Consecuencias de la hiperleptinemia en la IRC	32
2. MALNUTRICION E INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	34
2.1. Definición de malnutrición	34
2.2. Métodos para evaluar el estado nutricional en la IRC	35
2.2.1. Anamnesis y exploración física	35
2.2.2. Antropometría nutricional	36
2.2.3. Análisis de composición corporal	37
2.2.4. Mediciones de parámetros bioquímicos	39
2.2.5. Valoración global subjetiva	41
2.2.6. Adecuación de diálisis. Modelo cinético de la urea	41
2.3. Causas de malnutrición en la IRC	43
2.3.1. Pacientes en prediálisis	44
2.3.2. Pacientes sometidos a tratamiento con diálisis	48
2.3.2.1. Hemodiálisis	48
2.3.2.2. Diálisis peritoneal	50
2.4. Magnitud del problema	51
2.4.1. Pacientes en Prediálisis	51
2.4.2. Pacientes en Hemodiálisis	52
2.4.3. Pacientes en Diálisis Peritoneal	52
2.5. Significado pronóstico de la malnutrición	53
2.5.1. Pacientes en tratamiento conservador.....	53
2.5.2. Pacientes en Hemodiálisis	54
2.5.3. Pacientes en Diálisis Peritoneal	55
2.6. Prevención y tratamiento de la malnutrición	55
2.6.1. Pacientes en tratamiento conservador.....	55
2.6.2. Pacientes en diálisis	56

▶ OBJETIVOS	61
▶ MATERIAL Y METODOS	63
1. Población estudiada	64
2. Diseño del estudio	65
3. Marcadores nutricionales	67
3.1. Parámetros antropométricos	67
3.2. Valoración global subjetiva estándar	68
3.3. Parámetros bioquímicos	69
3.4. Parámetros hormonales	70
4. Función renal	72
5. Adecuación de diálisis	73
6. Estimación de ingesta proteica	74
7. Análisis estadístico	75
▶ RESULTADOS	78
1. Descripción general	79
1.1. Población	79
1.2. Parámetros hormonales	81
1.3. Función renal y adecuación de diálisis	83
2. Determinantes de leptinemia	85
2.1. Determinantes básicos de leptina	85
2.2. Correlación entre leptina y modalidad de tratamiento, insulina y diabetes	85
2.3. Correlación entre leptina y marcadores de adecuación de diálisis y función renal	92
2.4. Correlación entre leptina y pérdidas proteicas peritoneales y renales	94
3. Correlación entre leptina y eje GH-IGF-I	96
4. Correlación entre leptina y parámetros nutricionales	97

5. Estudio nutricional comparativo	107
5.1. Análisis univariante	109
5.2. Análisis multivariante	115
► DISCUSION	121
► CONCLUSIONES	142
► BIBLIOGRAFIA	145

► INTRODUCCION

1. LEPTINA

1.1. ANTECEDENTES HISTORICOS

El peso y la composición corporal del humano están determinados por una compleja interacción de factores genéticos, ambientales, de comportamiento y sociales. No existe un buen modelo para estudiar estas interacciones (1), por lo que la mayoría de los investigadores se han centrado en modelos simples de retroalimentación negativa para describir la regulación del peso corporal.

Kennedy, en 1953, propuso la existencia de un mecanismo homeostático (teoría "del lipostato") (2) basado en la producción una señal periférica, proporcional al total de tejido adiposo del organismo. Esta señal es comparada con un "punto de ajuste" por las áreas adecuadas del cerebro, provocando cambios en la ingesta (apetito) o consumo de energía (actividad física, termogénesis), para devolver los depósitos grasos a un nivel predeterminado. El concepto de "set point" constituye una simplificación, fácil de entender conceptualmente en un sistema de retroalimentación negativa, pero difícil de probar experimentalmente.

De los numerosos estudios experimentales que se han realizado en animales, los de parabiosis entre animales obesos y delgados aportaron la información más interesante. En esta técnica, dos animales son unidos quirúrgicamente a través de incisiones en el flanco. Hervey, en 1959, observó que la unión de una rata normal con otra en la que se inducía obesidad mediante lesión del hipotálamo ventromedial, resultaba en hipofagia y en disminución de peso en el animal normal. Esta experiencia sugería que el animal lesionado no podía responder a una señal anorexígena circulante que aumentaba al incrementarse el peso. En cambio, el animal sano respondía al nivel aumentado de esta "señal de saciedad" reduciendo su ingesta (3).

En otra experiencia, la unión de un ratón genéticamente obeso *ob/ob* con otro normal, llevaba a la pérdida de peso del ratón obeso, lo que sugería que este último carecía de un "factor de saciedad", relacionado con la grasa, y que era aportado por el ratón delgado (4).

La parabiosis de un ratón *ob/ob* con un ratón *db/db* (un segundo ratón genéticamente obeso) resultó en pérdida de peso y posterior muerte por inanición del *ob/ob*. Esto indicaba igualmente que el ratón *ob/ob* carecía de la señal adiposa que aportaba el ratón *db/db*. También se elaboró la hipótesis de que el ratón *db/db* era similar a la rata con lesión ventromedial y no podía responder a su señal de saciedad endógena (4).

La incapacidad para aislar el factor de saciedad asociado a la grasa hizo que la teoría "del lipostato" no pudiera ser definitivamente comprobada, y condujo a estudios de genética molecular sobre los ratones *ob/ob* y *db/db*. El descubrimiento del gen *ob* y su producto proteico, la leptina, supuso un elemento de confirmación de esta hipótesis.

1.2. ESTRUCTURA DEL GEN *OB*

El gen *ob*, responsable de la obesidad en el ratón *ob/ob*, se localizó en el cromosoma 6 (4), y fue posteriormente identificado usando técnicas de clonación posicional (5). El gen consta de tres exones separados por dos intrones (6).

El gen *ob* del ratón produce un mRNA de 4,5 kb que se expresa en los adipocitos (5). En animales de experimentación también se ha encontrado expresión del RNAm *ob* en glándula mamaria (7), músculo esquelético tras estimulación con glucosamina (8) y estómago (9).

El gen *ob* humano se ha localizado en el cromosoma 7q31.3 (10, 11), y es estructuralmente similar al de los roedores. El mRNA que codifica es de aproximadamente 3.5 kb, y se expresa fundamentalmente en tejido adiposo (11-13).

Se ha detectado también su expresión en corazón y placenta (11, 14), y en células epiteliales mamarias en mujeres (15). También se ha sugerido, tras estudios dinámicos, que existe producción de leptina en el cerebro humano (16, 17).

La expresión del mRNA de leptina en tejido adiposo es unas 20 veces superior en ratones obesos que delgados (18, 19), y excepto en el ratón *ob/ob*, que presenta ausencia de secreción de leptina biológicamente activa, en los demás modelos animales de obesidad el incremento de la expresión del gen de la leptina se acompaña de un incremento en la leptina plasmática (18, 19).

1.3. ESTRUCTURA DE LA PROTEINA

El producto del gen *ob* se ha denominado leptina (del griego leptos, que significa delgado) (20). El RNA mensajero *ob* codifica una proteína de 167 aminoácidos, con una señal secretora aminoterminal de 21 aminoácidos (5). La leptina circula en la sangre como una proteína de 146 aminoácidos con un peso molecular aparente de 16000. La liberación de leptina parece ser completa tras su síntesis, pues no se han detectado depósitos significativos en tejido adiposo. La leptina humana es homóloga en un 84% a la del ratón (5).

Los estudios de estructura terciaria sugieren que la molécula es una proteína globular similar a las citoquinas hemopoyéticas como interleukinas y factor estimulador de granulocitos-macrófagos (21). La proteína consta de 4 hélices α y dos cortas β unidas por un puente disulfuro entre cisteína 96 y cisteína 146.

La leptina endógena ha sido aislada del suero humano y examinada por espectrometría (22). La masa molecular determinada por esta técnica es de 16026 ± 9 , y es similar al valor calculado de la secuencia de DNAC. La digestión de la leptina endógena no indica que existan modificaciones post-translacionales aparte de la eliminación de la señal aminoterminal y la formación del puente disulfuro.

1.4. EL RECEPTOR DE LEPTINA

1.4.1. Descripción

Un año después del descubrimiento del gen *ob*, se comunicó la secuencia del DNAC del receptor de leptina (OB-R) (23). Desde entonces se han identificado distintas variantes (24, 25).

Inicialmente se incubaron con leptina marcada distintas secciones del cerebro, observándose una importante actividad en el plexo coroideo del ratón, lo que indica que el receptor de la leptina se expresa a ese nivel (23). El líquido cefalorraquídeo es producido en el plexo coroideo, situado en los ventrículos laterales, tercero y cuarto del cerebro. Las células epiteliales forman fuertes uniones, constituyendo una barrera que evita el contacto directo de la sangre y el líquido cefalorraquídeo.

A continuación se aisló del plexo coroideo murino un DNA complementario de 5.1 kb (23), que codifica una proteína de 894 aminoácidos. Este receptor está formado por tres dominios: extracelular, transmembrana (de 23 aminoácidos) e intracelular (de 34 aminoácidos). Posteriormente se identificó un segundo receptor de leptina en el hipotálamo (24), idéntico al del plexo coroideo, pero con un dominio intracelular más largo (269 aminoácidos más).

El receptor de leptina es estructuralmente similar a los receptores de las citoquinas de clase I. El dominio intracelular del receptor largo contiene un lugar de interacción "*janus kinase*" (Jak) y un lugar STAT (*signal transducer and activator of transcription*), que son característicos del dominio citoplasmático de estos receptores de citoquinas, y responsables de la activación de señales intracelulares (26). El receptor corto carece del STAT, por lo que, dada su situación, podría actuar en el transporte de la leptina a través de la barrera hematoencefálica.

Se han identificado otros tres receptores de leptina en el cerebro de ratón. Lee llamó a los receptores corto y largo Ob-Ra y Ob-Rb, respectivamente, describió el Ob-

Rc, el Ob-Rd, y el Ob-Re, que carece de dominio transmembrana, por lo que podría tratarse de una proteína soluble (25).

Los distintos receptores de leptina parecen resultar de un único gen, capaz de generar distintas formas de la proteína, y situado en el cromosoma 4 del ratón (23-25), en el mismo fragmento que contiene el locus DB, lo que apoya la hipótesis de que el gen *db* es el gen de la leptina.

El receptor de leptina se ha identificado en otros tejidos aparte del cerebro. El dominio extracelular se ha detectado por Northern-Blot en riñón y pulmón, y débilmente en hígado y músculo esquelético (23). Tanto el receptor largo como el corto se han detectado por técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en hipotálamo, testículo y tejido adiposo (25). El RNAm para los otros dos cortos, Ob-Rc y Ob-Rd, se ha encontrado en el tejido adiposo. También se ha detectado RNAm para el potencial receptor soluble en tejido adiposo, hipotálamo, corazón y testículo (25).

El receptor de leptina humano se clonó originalmente a partir de un cerebro infantil, utilizando el receptor del ratón como sonda (23). La secuencia deducida de aminoácidos del dominio extracelular es idéntica en un 78% al receptor de leptina largo murino, y el intracelular idéntico en un 71% (23, 24). La secuencia del DNAc del receptor humano se ha confirmado y localizado en el hipotálamo de adultos (27). En el hombre aún no se ha descubierto una forma corta del receptor de leptina. Las relaciones entre el genoma humano y murino sugieren que el receptor de leptina humano puede localizarse en el cromosoma 1p31 (28).

Aunque se expresa fundamentalmente en el hipotálamo, recientemente se ha demostrado que el receptor de leptina también puede expresarse en los vasos sanguíneos y en cultivos de células endoteliales humanas. Estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que la leptina tiene actividad angiogénica (29).

El receptor largo de leptina funciona como lo hacen los receptores de citoquinas, que estimulan la transcripción genética vía activación de las proteínas

citósicas STAT. Ghilardi demostró la capacidad del receptor largo del ratón para activar las STAT-3, STAT-5 y STAT-6, pero no STAT-1, STAT-2 o STAT-4 (30). Se necesitan más estudios para conocer cuál de estas activaciones es más importante para la señal de leptina, y qué genes son activados. Parece que el STAT-3 podría ser el segundo mensajero más importante utilizado por el receptor largo de leptina en el hipotálamo (26).

En la circulación la leptina puede estar en forma libre o unida a proteínas transportadoras. En sujetos delgados, hasta un 50% se encuentra en la forma unida, mientras en obesos la mayoría está en la forma libre (31). Esto podría deberse a la existencia de una concentración limitada de proteínas fijadoras de leptina en la circulación, que no variaría con incrementos en la producción de leptina. El significado fisiológico relativo de la leptina unida frente a la libre se desconoce por el momento.

1.4.2. Mutaciones del receptor de leptina

Se ha identificado una mutación en el receptor de leptina hipotalámico en los ratones *db/db* (24, 25, 30). El defecto en el mensaje para el receptor de leptina resulta en la síntesis de un receptor largo truncado, que es incapaz de activar las proteínas STAT *in vitro* (30). La incapacidad de este receptor *db/db* para transmitir la señal lleva a estos ratones al fenotipo obeso. Efectivamente, al contrario que los ratones *ob/ob* o los obesos inducidos por dieta y los ratones normales, los ratones *db/db* no responden a la administración exógena de leptina (20, 32-34). En humanos se ha estudiado la forma larga del receptor de leptina en un grupo pequeño de sujetos obesos y delgados. En ningún caso se detectó una mutación como la responsable del defecto en el ratón *db/db*, ni como la de la rata *fa/fa* (27).

En 1997 Gotoda (35) determinó la secuencia completa del DNAC del receptor de leptina humano a partir de los linfocitos de sangre periférica de 22 pacientes

obesos, sin que observaran relación entre las variantes halladas y el desarrollo de obesidad. Los resultados sugieren que el receptor de leptina es normal en personas obesas, y que las mutaciones en el gen del receptor de leptina no son una causa común de obesidad en el humano. El defecto que causa la resistencia a la leptina podría estar a nivel post-receptor. Podrían existir potenciales errores a nivel de la transducción de la señal tras la unión de leptina, en la integración de la señal de leptina con otras señales en el hipotálamo que regulan el balance energético, o en mecanismos efectores que modifican el balance energético.

En 1998 Clement et al (36) comunicaron una mutación en el gen del receptor de leptina humano (una transición G-A en la posición +1 del intron 16), causa de obesidad y disfunción pituitaria. La mutación fue descubierta en una familia consanguínea de origen argelino, en la que 4 de 9 hermanos presentaban obesidad mórbida con inicio en los primeros meses de vida.

1.5. REGULACION DE LA PRODUCCION DE LEPTINA

En 1996, el grupo de Caro determinó mediante radioinmunoensayo la concentración media de leptina sérica, en sujetos sanos de peso normal y de ambos sexos, siendo de $7,5 \pm 9,3$ ng/ml. En el mismo estudio los niveles observados en sujetos obesos eran cuatro veces superiores ($31,3 \pm 24,1$ ng/ml) (37). Otros estudios empleando técnicas de inmunoprecipitación y radioinmunoensayo han mostrado resultados similares (26). En general, tanto en ratones como en humanos, la concentración de leptina circulante está determinada por la grasa corporal. Los niveles de leptina aumentan exponencialmente con el índice de masa corporal (IMC) o el porcentaje de grasa en el organismo. Además, variaciones pequeñas de la grasa corporal conllevan variaciones muy grandes en los niveles de leptina (38).

Se ha detectado también una influencia del sexo en los niveles de leptina, tanto en humanos como en roedores, independiente de la masa grasa corporal (26). Las mujeres presentan niveles más altos que los hombres (39-43). Aunque no se ha descubierto el mecanismo exacto, las hormonas reproductoras podrían tener influencia sobre la producción de leptina (42).

Las concentraciones séricas de leptina en niños son similares a las de los adultos, y también se correlacionan con el índice de masa corporal (44).

El aporte calórico también es determinante de los niveles séricos de leptina. El ayuno, tanto en humanos como en animales, conlleva importantes reducciones en la leptina sérica en ausencia de cambios apreciables en la grasa corporal (45, 46). Al contrario, un día de sobrealimentación (120 cal/kg en 12 horas) aumentó la leptina sérica en ausencia de ganancia de peso (45). Sin embargo en humanos, al contrario que en roedores (47), no se encontró modificación en los niveles de leptina tras la ingesta de una comida normal (37), lo que indica que la leptina no es una señal de saciedad.

La composición de la dieta (específicamente macro o micronutrientes, como el zinc) y algunos factores hormonales también podrían estar implicados en la regulación de los niveles de leptina (48). Una de las hormonas más ampliamente estudiadas en relación con la leptina es la insulina. Experimentos llevados a cabo en roedores demostraron que la expresión del RNAm de leptina aumentaba tras la inyección de insulina, independientemente de sus efectos sobre la glucemia (47). También en cultivos de adipocitos de rata la insulina estimulaba un rápido e intenso incremento del RNAm de leptina (47). Estos hallazgos sugieren que la insulina es un regulador importante de RNAm de leptina en roedores, aunque no se sabe si el efecto es primario o secundario a los efectos sobre el metabolismo lipídico.

En humanos la situación no es tan clara. Aunque se ha hallado correlación entre la concentración de insulina en ayunas y leptina sérica (49), los estudios en los

que se ha investigado un posible papel de la insulina sobre la regulación de la producción de leptina han proporcionado resultados aparentemente contradictorios. Experimentos llevados a cabo con inducción de hiperinsulinemia de corta duración no mostraron efecto sobre la liberación de leptina (50-52). Sin embargo se ha visto que la hiperinsulinemia mantenida a largo plazo conlleva un incremento en los niveles séricos de leptina (50). Estas observaciones sugieren que, al contrario que en los roedores, la insulina no tiene un efecto agudo sobre el RNAm de leptina en humanos, y la capacidad de la insulina de estimular el RNAm de leptina podría ser secundaria a otros cambios metabólicos inducidos en el adipocito (50). En un reciente trabajo se sugiere que la insulinemia fisiológica regula de forma aguda la concentración de leptina (53). También parece que existe una concentración de leptina sérica elevada en situaciones de resistencia a la insulina, independientemente de la masa grasa corporal (51).

Las tiazolidinedionas son una nueva clase de drogas antidiabéticas que mejoran la sensibilidad a la insulina, tanto en animales como en humanos. Actúan uniéndose a un factor de transcripción específico del tejido adiposo PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*), y disminuyen la producción de leptina por adipocitos *in vitro* e *in vivo* en modelos animales (26, 48). Se ha estudiado en humanos el efecto de la administración de troglitazona dos veces al día (200 mg) sobre la concentración plasmática de leptina en ayunas, sin encontrar cambios, a pesar de una reducción del 40-50% de la concentración de insulina en ayunas y postprandial. *In vitro*, esta sustancia inhibió la producción de leptina aproximadamente en un 40% y bloqueó completamente la capacidad de la insulina de estimular la liberación de leptina por adipocitos humanos (54). Serán necesarios más estudios para entender completamente el efecto de la activación de PPAR γ en el gen *ob* y leptina en humanos.

El isoproterenol y los agonistas de los receptores adrenérgicos β_3 reducen la expresión del RNAm de leptina y los niveles circulantes; y el hábito de fumar, que induce un estado hiperadrenérgico, también se ha asociado con niveles de leptina séricos descendidos (26, 28). Asimismo, la infusión de isoproterenol también puede provocar un descenso en la secreción de leptina en humanos (55).

Los glucocorticoides aumentan la producción de leptina *in vitro* (48), y la administración exógena de glucocorticoides produce un aumento sostenido en los niveles de leptina circulante en humanos (56), sin que esté aún clarificado cuál es el mecanismo de estimulación.

Varias citoquinas, como el factor de necrosis tumoral α , interleukina 1 e interleukina 6, también alteran la expresión de RNAm de leptina y los niveles circulantes (48, 57, 58).

Se desconocen aún los factores que puedan influir en la pulsatilidad de la producción de leptina, pero se sabe que sus niveles varían significativamente durante el día, con un pico nocturno alrededor de las 2 a.m. (59, 60).

1.6. ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA LEPTINA

Los hallazgos descritos demuestran que la leptina es un producto secretado por el tejido adiposo, presente en la circulación en concentración proporcional a la masa adiposa. Además, los niveles de leptina se reducen o elevan en respuesta a pérdidas o ganancias de tejido adiposo y también responden al consumo de energía y estímulos hormonales. Sin embargo, ninguna de estas observaciones prueba que la leptina participe en la regulación del balance energético o en el mantenimiento de la composición corporal. Fue la producción de leptina por tecnología recombinante y su

administración a ratones la que aportó las pruebas de que la leptina intervenía en la regulación del balance energético.

La inyección intraperitoneal diaria de leptina a los ratones *ob/ob*, que carecen por completo de la hormona endógena, causó un descenso en el peso corporal, dependiente del tiempo y la dosis administrada (20, 33). En ratones heterocigotos para la mutación del gen *ob* (+/?) o "wild type" (+/+) también se produjo reducción del peso, pero sólo con las dosis más elevadas (20, 32, 33). En los ratones *db/db* no se observó ningún efecto a las concentraciones empleadas (20, 32).

La pérdida de peso inducida en los ratones *ob/ob* resultó de un efecto anorexígeno, con disminución de la ingesta de alimento, y de un aumento en el consumo de oxígeno, temperatura corporal y actividad locomotora (33). Este efecto podría resultar de la activación del Sistema Nervioso Simpático, ya que la infusión de leptina aumenta la actividad nerviosa simpática en el tejido graso pardo, riñón, músculo y glándula adrenal en ratas (61). La glucosa e insulina también se normalizaron en los ratones *ob/ob* tratados con leptina (33).

El hipotálamo parece ser el principal lugar de coordinación de la regulación metabólica, y donde probablemente la leptina ejerce su efecto sobre el peso corporal. La administración directa en el ventrículo lateral a través de una cánula intracerebroventricular produce efecto anorexígeno en ratones *ob/ob*, y no provoca respuesta en ratones *db/db* (32, 34). En 1995, Stephens et al demostraron por primera vez alta afinidad de la leptina marcada con I^{125} por las membranas plasmáticas hipotalámicas (34) y la inhibición de la liberación de neuropéptido Y (NPY) en una preparación de hipotálamo aislado murino. El NPY es un péptido de 36 aminoácidos producido fundamentalmente en el núcleo arcuato del hipotálamo, que provoca una disminución en el gasto energético, es un estímulo potente para la ingesta de alimento, y favorece la síntesis y almacenamiento de grasa. Su inyección repetida hipotalámica causa rápidamente obesidad, y los ratones *ob/ob* y *db/db* tienen mayor expresión del

gen NPY en el núcleo arcuato (62, 63). La inyección de leptina intraperitoneal en ratones *ob/ob* reduce el RNAm de NPY en el núcleo arcuato del hipotálamo un 42,3% respecto a controles tratados con suero salino, lo que evidencia que en estos ratones el NPY puede contribuir al síndrome de obesidad (26).

La evidencia de que el NPY juega un papel crucial en la patogénesis de la obesidad de los ratones *ob/ob* fue aportada por un estudio en el que se cruzaron ratones con deficiencia de NPY y *ob/ob*, para crear ratones con deficiencia de leptina y NPY, presentando estos ratones un síndrome de obesidad atenuado en un 50% respecto a los *ob/ob*, lo que indica que el NPY es necesario para que exista una completa respuesta a la ausencia de leptina (64).

Sin embargo cada vez hay más datos que indican que el NPY no es más que uno de los sistemas hipotalámicos de regulación del balance de energía que responden a la leptina. Los estudios llevados a cabo en ratones modificados genéticamente con ausencia completa de NPY, muestran que son fenotípicamente normales y con ingesta alimentaria normal. Son sensibles al efecto anorexígeno de la leptina, lo que sugiere que la regulación central del balance energético no está mediada exclusivamente por el NPY, y que éste no es un requisito absoluto para la acción de la leptina (65).

Las vías que estimulan la ingesta de alimentos y promueven ganancia de peso, como la MCH (*melanin concentrating hormone*), proteína "agouti-related" y orexinas A y B parecen ser inhibidas por la leptina, activadas durante el ayuno, o ambos. Las vías que promueven anorexia y pérdida de peso, como CRH (*corticotropin-releasing hormone*), melanocortina, CART (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*), y TRH (*thyrotropin releasing hormone*) son estimulados por la leptina. Así pues, parece que es un sistema muy integrado y redundante de vías neuronales el que media la respuesta del sistema nervioso central (SNC) a cambios en la señal de leptina (63).

Por otra parte, cada vez hay más evidencias de que puede existir un efecto directo de la leptina sobre los tejidos periféricos. Varias de las isoformas del receptor de leptina se expresan en tejidos periféricos (23-25) y las profundas respuestas biológicas a la leptina en hepatocitos, adipocitos, células hematopoyéticas y células de los islotes pancreáticos (66) apoyan la existencia de una acción periférica.

Son de especial interés los efectos de la leptina sobre el metabolismo lipídico, observados en cultivos celulares, ya que sugieren una explicación alternativa para los efectos beneficiosos que la leptina tiene sobre el metabolismo de la glucosa. La leptina inhibe directamente la concentración de lípidos intracelulares, al reducir la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos y aumentar la oxidación lipídica (67). Esto podría estar mediado por un efecto inhibitorio de la leptina sobre la Acetil CoA carboxilasa (68). Se ha sugerido que la leptina, al revertir la acumulación de lípidos en distintos tejidos, podría tener efectos beneficiosos sobre la resistencia a la insulina y función de células β pancreáticas, mejorando finalmente la homeostasis de glucosa (67). Aunque estos efectos directos de la leptina sobre el metabolismo lipídico son consistentes con los estudios *in vivo* que muestran que la leptina mejora el balance de glucosa, son contradictorios con algunos estudios *in vitro* en los que se observó que la leptina interfiere con la acción de la insulina (66).

Otra acción interesante atribuida a la administración de leptina es la corrección de la esterilidad de los ratones hembra *ob/ob*. Se ha postulado que éstas son infértiles por hipogonadismo hipotalámico, caracterizado por una producción reducida de hormonas reproductivas, y el defecto no se corrige con la normalización del peso por restricción dietética. Chehab demostró que la administración de leptina exógena durante 30 días restauraba la fertilidad de las hembras *ob/ob*, aparte de producir reducción del peso (69). Barash et al encontraron que la administración de leptina a ratones hembra *ob/ob* llevaba a un aumento en los niveles de hormona luteinizante y

aumento en peso ovárico y uterino. El tratamiento con leptina en los machos conllevaba aumento de la concentración de hormona FSH (estimulante folicular), del peso testicular y de las vesículas seminales, lo que mejoraba la fertilidad (70).

Se podría especular que, debido a la ausencia total de leptina en estos ratones, el eje hipotálamo-pituitario-gonadal podría considerar al animal demasiado delgado para la reproducción, aunque en realidad está obeso (19).

Se han hecho estudios en ratones privados de alimento, en los que se provocan cambios en los ejes adrenal, tiroideo y gonadal acompañando a la reducción de leptina. En ellos la administración de leptina enmascara estas alteraciones hormonales y previene el retraso en la ovulación de los ratones hembra inducido por la inanición, pero no tiene ningún efecto sobre la glucosa plasmática o el peso corporal (71). En primates también parece que la leptina es una señal metabólica para el eje reproductor (72). De ser así, la caída de la concentración de leptina podría ser un mediador importante para iniciar la respuesta neuroendocrina a la privación de alimento, que es una habilidad importante para la supervivencia de las especies en épocas de escasez de alimento. La identificación de receptores de leptina en el ovario sugiere que la leptina podría estar directamente implicada en la función reproductiva (19).

En el epitelio gástrico de ratas se ha probado la existencia de RNAm de leptina, y las células epiteliales del fundus gástrico son inmunorreactivas para la leptina. La administración de alimento y de colecistokinina (CCK)-8, la porción C-terminal activa de la CCK, provocan una rápida e importante disminución tanto en la inmunoreactividad de la célula a la leptina como en el contenido de leptina del epitelio fúndico, con un aumento concomitante en la leptina circulante. Esto indicaría que la leptina gástrica puede estar implicada en los efectos tempranos activados por la ingesta de comida y mediados por la CCK, posiblemente incluyendo el reflejo de la saciedad (9).

El aporte insuficiente de alimento deprime la función inmune. Los ratones *ob/ob*, que no poseen leptina, o los *db/db*, que presentan una alteración en su receptor, presentan una inmunidad celular defectuosa. Una alteración de la inmunidad celular y niveles reducidos de leptina son características del bajo peso corporal en humanos. Además, la malnutrición predispone a la muerte por enfermedades infecciosas. Lord (1998) comunicó que la leptina tiene un efecto específico en la respuesta de los linfocitos T, regulando su proliferación. La administración de leptina a ratones revirtió los efectos inmunosupresores provocados por la privación de alimento. La leptina parece tener un papel en la conexión del estado nutricional y la función inmune y aporta un mecanismo molecular para explicar la disfunción inmune presente en la situación provocada por la privación prolongada de alimento (73, 74).

1.7. RELACION ENTRE LEPTINA Y EJE GH-IGF-I

La hormona de crecimiento (GH) ejerce sus efectos sobre los tejidos bien directamente o a través de los factores de crecimiento insulín-like (IGF), estructuralmente relacionados con la insulina. Hay dos formas de IGF: I y II. Los factores de crecimiento forman complejos con proteínas transportadoras de alta afinidad (IGFBP). Se conocen 6 tipos de IGFBP, pero la IGFBP-3 es a la que se liga la mayor proporción de IGF.

Los efectos fisiológicos de la GH se han estudiado fundamentalmente tras su administración a niños con deficiencia de hormona de crecimiento, lo que da lugar a una rápida reanudación del desarrollo visceral, esquelético y muscular, reflejo de una estimulación del anabolismo proteico, que resulta en un balance nitrogenado marcadamente positivo (75). La GH también promueve la lipólisis en el tejido adiposo y en el músculo, que lleva a pérdida de la grasa subcutánea en los niños con deficiencia

de GH tratados. A la vez provoca cambios en el metabolismo de la glucosa, con un descenso en la sensibilidad a la insulina, que conduce a un incremento en la secreción de insulina tras ingesta de glucosa. Si existe un trastorno adquirido o congénito de la secreción de insulina puede producirse diabetes (75). Los efectos anabólicos y sobre el crecimiento de la GH probablemente estén mediados por la fracción libre de IGF-I.

Las acciones mejor caracterizadas de IGF son sus acciones estimuladoras sobre la proliferación celular e inhibición de la muerte celular (76). Las acciones insulin-like de los IGFs muestran algunas diferencias con la insulina, fundamentalmente una menor potencia hipoglucemiante y falta de inhibición a nivel hepático de la liberación de glucosa (75, 76).

La GH es uno de los principales reguladores de IGF-I (77). También la insulina, hormonas tiroideas y el aporte energético y proteico de la dieta pueden regular los niveles circulantes de IGFs e IGFBP3, sugiriendo que el sistema IGF-I tiene un papel importante en la regulación del metabolismo energético, más allá de su asociación con la GH. Sin embargo, el conocimiento de los mecanismos por los que el sistema GH-IGF-I responde a los cambios de la masa grasa y composición corporal son aún pobremente entendidos (43, 77, 78).

Algunos autores han intentado demostrar la existencia de una interacción entre el sistema GH-IGF-I y la leptina en la regulación de la composición corporal. La administración de leptina a animales de experimentación y humanos (20, 33, 79, 80) provoca pérdida de peso. Además, se ha comprobado que existen cambios circadianos en la concentración de leptina en el plasma humano (59, 60), de forma similar a los cambios en la secreción de GH (75), y parece que el principal lugar de acción de la leptina es el hipotálamo (23, 25, 34), que es una región del cerebro también crítica para la regulación de la actividad de GH.

En distintos trabajos se ha detectado una relación entre los niveles de IGF-I, IGFBP 3 y leptina (41, 43, 81, 82), pero sin establecer la relevancia fisiológica global

de la interacción entre ambos sistemas. También se ha estudiado la capacidad de la GH para modificar los niveles de leptina (83-87) pero no se ha podido demostrar un efecto directo de la GH sobre la producción de leptina, independiente de sus efectos sobre el tejido adiposo.

Por otra parte, se ha planteado la hipótesis de que la leptina podría actuar directamente sobre el eje hipotálamo-hipofisario, por lo que podría tener influencia también sobre la liberación de GH. En animales de experimentación se ha encontrado que la administración de anticuerpos anti-leptina vía intracerebroventricular provoca una inhibición completa de la liberación de GH (88). En ratas sometidas a ayuno, en las que la GH cae a niveles muy bajos, la administración de leptina intracerebroventricular restauró la liberación de hormona del crecimiento. Esto indicaría que se necesita un cierto nivel de leptina en el líquido cefalorraquídeo para permitir la liberación normal de GH (88). También parece que esta acción de la leptina podría ser ejercida actuando sobre las hormonas hipotalámicas reguladoras de GH (89). Como en general la regulación de la secreción de GH es en humanos a la inversa que en ratas, el papel preciso de la leptina en la regulación de la secreción de GH precisa de más estudios (78).

1.8. PAPEL DE LA LEPTINA EN FISIOPATOLOGIA HUMANA

1.8.1. Leptina en el neonato

El nivel de leptina en la sangre del cordón umbilical se correlaciona positivamente con el peso corporal y la masa grasa del neonato, y es menor en niños pretérmino y aquellos que son pequeños para su edad gestacional (48). Además de una señal de las reservas de energía para el cerebro, la leptina podría regular el

crecimiento (88) y promover hematopoyesis y linfopoyesis en el recién nacido (90, 91). La leptina también es secretada en la leche y puede pasar del tracto gastrointestinal a la sangre. Es, pues, posible que la leptina materna pueda, como en los roedores, tener un cometido en la regulación de la ingesta de alimento o en el crecimiento del recién nacido (92).

1.8.2. Leptina en la niñez y pubertad

La leptina podría ser una señal para el cerebro de la cantidad de depósitos grasos necesaria para iniciar la pubertad y mantener los ciclos menstruales y la capacidad reproductiva (93). En niños normales, los niveles de leptina aumentan antes de la pubertad, a medida que se incrementa el tejido adiposo, y alcanzan su pico con el desarrollo de la misma. Por ello se ha sugerido que la leptina puede ser un desencadenante de la pubertad en humanos (94, 95).

Se ha comunicado la existencia de una mutación que inactiva el receptor humano para la leptina (36). Los pacientes que presentan esta anomalía desarrollan obesidad mórbida desde los primeros meses de vida. Además los homocigotos para la mutación no desarrollan espontáneamente la pubertad y presentan bajos niveles de estradiol y FSH, lo que es consistente con hipogonadismo de origen central (36). Los primeros casos descritos en humanos de deficiencia congénita de leptina se encontraban en fase pre-puberal (96), pero más recientemente se ha demostrado la deficiencia en adultos (97). Estos pacientes presentaban hipogonadismo hipotalámico, sugiriendo que la leptina es una señal necesaria para el inicio de la pubertad (97)

1.8.3. Leptina y obesidad

Desde la identificación del gen *ob* el papel de la leptina en el desarrollo de la obesidad en el hombre ha sido objeto de gran interés. Los efectos dramáticos de la

administración de leptina a ratones *ob/ob*, que carecen de la hormona leptina debido a una mutación en su gen, levantó expectativas sobre si la obesidad humana podría ser un estado de deficiencia de leptina, susceptible de ser tratado con administración de leptina exógena. Aunque se han identificado pacientes con obesidad precoz y extrema debida a una mutación del gen de la leptina (96, 97), distintos estudios en poblaciones amplias no han podido demostrar estas mutaciones en la mayoría de los casos (13, 98, 99), lo que sugiere que las personas con deficiencia de leptina representan sólo una pequeña fracción del total de obesos.

La mayoría de sujetos obesos tiene niveles de leptina elevados en relación a individuos de peso normal (37, 39, 40, 50, 51), sugiriendo que la obesidad es resultado de un estado de resistencia a la leptina en la mayoría de los casos. La identificación de posibles defectos a nivel de receptor y post-receptor potencialmente responsables de la resistencia a la leptina, tendría gran significación clínica.

Igual que en los modelos de obesidad murina (24, 25), se ha descrito en una familia humana una mutación que da lugar a un receptor de leptina truncado, que carece de dominio intracelular y transmembrana (36). Los pacientes homocigotos para esta mutación presentan obesidad mórbida de desarrollo precoz, ausencia de desarrollo puberal, y disfunción de los ejes tiroideo y de la hormona de crecimiento; desafortunadamente no existe información detallada sobre el funcionamiento de su eje hipotálamo-adrenal.

Se desconoce la prevalencia de las mutaciones del receptor de leptina en la población general, pero probablemente es muy baja. La búsqueda de moléculas capaces de inducir resistencia a la leptina, a nivel de su receptor y posterior, ha comenzado. Se han detectado dos pacientes con mutaciones de pro-opiomelanocortin (una molécula que sirve de efector del receptor de leptina) y que presentan obesidad precoz e insuficiencia suprarrenal (100). Se han observado fenotipos similares asociados con distintas mutaciones a otros niveles, y se esperan con interés

resultados futuros por las importantes implicaciones en la patogénesis de la obesidad humana, que parece un trastorno poligénico (48).

Otro posible punto de resistencia a la leptina es el transporte a través de la barrera hematoencefálica. Se han observado diferencias marcadas entre las concentraciones de leptina en plasma y líquido cefalorraquídeo en sujetos obesos (101), lo que sugiere que podría desarrollarse obesidad si los niveles de leptina plasmática exceden la capacidad del sistema de transporte. En algunas cepas de ratones obesos, dosis de leptina que no tienen efecto administradas periféricamente sí provocan reducción de peso cuando se administran a nivel intracerebral (102).

Algunas señales periféricas, como los glucocorticoides, pueden interferir también con la interacción entre leptina y sus receptores y provocar resistencia a la leptina (62, 103).

Por el contrario, anomalías en la fijación a proteínas plasmáticas o un catabolismo anormal no parecen ser mecanismos subyacentes para el desarrollo de obesidad humana, ya que la actividad biológica de la leptina circulante es similar en sujetos obesos y delgados (104, 105). Además, los anticuerpos antileptina y la proteína transportadora de leptina no inactivan la leptina en sujetos obesos (66).

Se espera que la clarificación del mecanismo que subyace en la resistencia a la leptina lleve a una mejor comprensión de la patogénesis de la obesidad y al desarrollo de tratamientos específicos y efectivos para este trastorno. De forma parecida, el esclarecimiento del papel de la leptina como mediadora de la respuesta metabólica y neuroendocrina de personas obesas a la dieta puede tener importantes implicaciones clínicas.

1.8.4. Leptina y la respuesta metabólica y neuroendocrina a la privación de alimento

Aunque la mayoría de los clínicos e investigadores ven la leptina como una hormona antiobesidad, recientemente se ha propuesto que el sistema de la leptina puede funcionar como un mecanismo adaptativo en un medio donde la disponibilidad de alimento es limitada. En este contexto, uno de los principales papeles de la leptina sería conservar la energía mediante la disminución de la termogénesis inducida por las hormonas tiroideas, y movilizar los depósitos de energía, al incrementar la secreción de glucocorticoides de estrés. También suprimiría la función gonadal, evitando así las demandas energéticas del embarazo y la lactancia (62, 71). En un estudio llevado a cabo en ratas, la administración de leptina atenuaba la mayoría de las respuestas neuroendocrinas usuales en los ratones privados de alimento (supresión del eje tiroideo y gonadal y estimulación de la actividad del eje adrenal) (71). Se conoce que este efecto es mediado, al menos en parte, por el NPY (71, 88, 106). Parece que estos hallazgos también se producen en humanos (48): La deficiencia funcional de leptina debida a mutaciones del gen del receptor de leptina conlleva anomalías en los ejes hipotalámico-hipófiso-gonadal y tiroideo. Las variaciones en los niveles séricos de leptina se correlacionan con cambios en la concentración de hormonas adrenocorticotropas y cortisol en hombres normales (107) y LH y niveles de estradiol en mujeres normales (60). Por tanto, una leptinemia disminuida puede estar detrás de los cambios metabólicos y neuroendocrinos característicos de la anorexia nerviosa y del tratamiento dietético de la obesidad, y también podría explicar la alta tasa de fracaso entre las personas que siguen dietas.

1.8.5. Leptina en hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad de ovario poliquístico

Aunque a corto plazo la leptina puede funcionar como un factor diurético y natriurético (108), a largo plazo provoca aumento del recambio de norepinefrina y de la actividad simpática en ratones (61, 109) y humanos (110). En algunos trabajos experimentales la administración de leptina se asoció a un aumento de la presión arterial en ratones (109, 111). En el hombre no se ha demostrado todavía de forma concluyente que la leptina tenga relevancia en la patogénesis de la hipertensión arterial, si bien se ha sugerido que podía jugar algún papel (112).

La obesidad, la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina están estrechamente unidas en humanos. Sin embargo, aunque la administración de leptina mejora la resistencia a la insulina en estudios en ratones (113, 114), y la resistencia a insulina se ha asociado con niveles elevados de leptina en humanos (51), distintos estudios han mostrado que los niveles de leptina son similares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y controles (54, 58, 105). No hay hasta el momento evidencia de la implicación de mutaciones en el gen de la leptina o su receptor en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (98).

También se ha estudiado el papel de la leptina circulante en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, que se asocia frecuentemente con resistencia a la insulina. En la mayoría de los estudios los niveles séricos de leptina en estas mujeres no eran distintos de los de las mujeres normales (115, 116), si bien en un estudio estas mujeres presentaban niveles de leptina aumentados (117). Sin embargo, dado que datos recientes indican que la leptina puede afectar directamente al metabolismo de la glucosa y de los lípidos, y que se han identificado receptores de leptina en los ovarios (118), se ha propuesto que la acción local de la leptina puede ser más

importante que la leptina circulante en la patogénesis del síndrome del ovario poliquístico y la diabetes tipo 2 (48)

1.8.6. Leptina y los trastornos de la alimentación

La anorexia nerviosa es un trastorno grave de la alimentación, caracterizado por disminución de la ingesta calórica, aumento de la actividad física, bajo peso crónico y resistencia a los esfuerzos para incrementar el peso corporal. La patogénesis de esta enfermedad potencialmente fatal no es aún totalmente conocida. Se han detectado múltiples anomalías del sistema neuroendocrino, que en gran parte reflejan los cambios inducidos por la privación de alimento, e incluyen la activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y la supresión del eje tiroideo y gonadal. Además, hay alteraciones del eje GH-IGF, con un aumento de la secreción de GH y supresión de la secreción de IGF-I.

Múltiples estudios en pacientes con anorexia nerviosa han demostrado niveles séricos de leptina disminuidos, aunque no queda totalmente definida la relación exacta entre peso corporal y leptina (119, 120). En un reciente estudio longitudinal en mujeres con anorexia nerviosa (121) se observó que los niveles de leptina sérica eran bajos antes del tratamiento con respecto a los controles, y no se correlacionaban con el índice de masa corporal. Tras realimentación y aumento de peso, los niveles de leptina se elevaron de manera lineal con el aumento del índice de masa corporal, aunque con tendencia a presentar niveles más elevados que los controles de peso similar.

También se ha sugerido que estos pacientes presentan un transporte de leptina al líquido cefalorraquídeo superior en presencia de niveles más bajos de leptina sérica (122). Tras el tratamiento y la ganancia de peso, la persistencia de niveles altos de leptina en líquido cefalorraquídeo podría explicar las alteraciones neuroendocrinas que

aparecen en la anorexia nerviosa, y posiblemente se relacionarían con las dificultades que se observan en la clínica para conseguir recuperar peso y mantenerlo (48, 121).

1.8.7. Leptina en otras situaciones clínicas

Dado que las citoquinas regulan los niveles de leptina circulantes en humanos, se ha propuesto que ésta podría mediar la caquexia asociada al cáncer o al SIDA (58, 123). Se han medido las concentraciones de leptina sérica en pacientes infectados con VIH (124), sin resultados concluyentes.

1.9. REGULACION HORMONAL DEL APETITO Y LA INGESTA Y DEL BALANCE ENERGETICO

Los mecanismos de regulación de la ingesta y el apetito son complejos, estando implicados distintos neurotransmisores y hormonas. También los nutrientes absorbidos, como glucosa y ácidos grasos libres, pueden influir en este sistema directamente a nivel del cerebro (125).

Los mecanismos que regulan la ingesta de alimentos pueden dividirse en centrales y periféricos, siendo el hipotálamo una pieza clave en el sistema central. También hay que distinguir entre los mecanismos reguladores a corto plazo -afectados por la ingesta, y que regulan el apetito en cada comida- y a largo plazo, éstos implicados en la regulación del peso corporal (125).

Durante los últimos años el estudio de la ingesta de alimento se ha basado fundamentalmente en dos tipos de modelos (126): el modelo "depleción-repleción" y el modelo "lipostático"

1.9.1. Modelo de "depleción-repleción"

Estos modelos son simples conceptualmente, y proponen que algunos sustratos nutricionales se encuentran constantemente monitorizados, y su descenso desencadena el inicio de una comida, que finalizaría cuando los depósitos estuvieran suficientemente repletos (126). Distintos factores como hábitos, asociaciones aprendidas, oportunidad y momento del día pueden influir en la cantidad y frecuencia de la ingesta. Recientemente se ha documentado la existencia de señales generadas en respuesta a la toma de alimento, los llamados "factores de saciedad", que se acumulan durante la ingesta y contribuyen a finalizar una comida (63, 125, 126). Se han identificado varios factores de saciedad endógenos, siendo la colecistokinina (CCK) uno de los mejores conocidos. La CCK es un péptido que se secreta en el intestino en respuesta a una comida, y cuando se administra de forma exógena disminuye la cantidad de alimento ingerido. Otras muchas sustancias pueden estar implicadas, como péptidos de la familia de la bombesina, y glucagon (125, 126).

Los factores de saciedad pueden inhibir la motilidad gástrica e informar al SNC, vía nervios periféricos (por ejemplo vías aferentes vagales) y también a través de receptores dentro del propio cerebro. Inicialmente esta información relativa a la comida se transmite al núcleo del tracto solitario, un área del tronco cerebral donde son integradas las señales aferentes que llegan de la lengua (gusto) y aparato digestivo (126). Después la información neuronal aferente pasa hacia hipotálamo y otras áreas cerebrales. Aunque estos factores pueden modificar la cantidad de una comida, su administración repetida no tiene efecto sobre el peso corporal (125, 126), por lo que tienen, por sí mismos, poca influencia en la estabilidad de la composición corporal a largo plazo. Esto implica la existencia de otras señales, probablemente proporcionales a la masa grasa corporal (1, 126), que serían señales "a largo plazo". Estas últimas no son señales de saciedad, pero actúan durante largos intervalos de tiempo suprimiendo

la ingesta al interactuar con los estímulos relacionados con las comidas. La integración del control de la ingesta de alimento en el control del balance de los depósitos grasos se produce a través de esta interacción entre las señales de la masa grasa corporal y las señales de saciedad asociadas a la ingesta (126).

1.9.2. Modelo "lipostático"

Estos modelos proponen que hay señales hormonales generadas de forma proporcional a la masa grasa corporal (63, 126), que actúan a nivel cerebral modificando la ingesta de alimento y el gasto energético. Dos piezas fundamentales en este sistema serían la insulina y la leptina. La concentración de ambas es proporcional a la masa grasa corporal, si bien la leptina se produce fundamentalmente en el tejido adiposo y la insulina en las células beta pancreáticas, y ejercen acciones a nivel del SNC provocando reducción de la ingesta de alimento y pérdida de peso. Al contrario que las señales a corto plazo, la insulina y la leptina ejercen un efecto sobre el SNC de inicio lento, con un retraso de horas a días, y que después se mantiene durante largos períodos de tiempo. Estas hormonas parecen regular la actividad de sistemas neuronales que tienen gran influencia sobre el balance energético, conocidas como "vías centrales efectoras" (63). Por ejemplo, en respuesta a la pérdida de peso, la reducción de estas hormonas tendría como efecto disminuir la eficacia de las señales de saciedad, suprimir las vías catabólicas y activar las vías efectoras anabólicas (62)

1.9.3. Papel del SNC. Vías efectoras centrales

La regulación del balance energético a largo plazo es llevada a cabo mediante la integración de señales producidas de forma proporcional a la cantidad de tejido adiposo (leptina e insulina) y las señales reguladoras a corto plazo de la ingesta. Esta integración se lleva a cabo en el hipotálamo, que contiene múltiples sistemas

neuronales importantes en la regulación del balance energético (126). Estos sistemas pueden clasificarse como anabólicos, cuya estimulación resultaría en un incremento neto de la ingesta y almacenamiento energético, y catabólicos, cuya estimulación resultaría en un descenso de almacenamiento energético. Los sistemas anabólicos actuarían incrementando la ingesta aunque también podrían disminuir el consumo energético o actuar sobre el metabolismo, favoreciendo la asimilación y almacenamiento de la energía ingerida. Los catabólicos, por el contrario, promoverían la movilización de la grasa almacenada y causarían pérdida de peso al aumentar la lipólisis y termogénesis y disminuir la ingesta de alimentos, o ambos (63, 126).

Como candidatos anabólicos de este sistema efector están: neuropéptido Y, hormona concentradora de melanina, proteína "agouti-related", orexina A y B, galanina, beta endorfina, dinorfina, GHRH y norepinefrina. Los glucocorticoides juegan un papel importante en la regulación del apetito y metabolismo energético (125). Estos efectos sobre el apetito parecen ser mediados a nivel central a través del neuropéptido Y, lo que sugiere que son antagonistas endógenos de leptina e insulina en el control del balance energético (63, 126).

Como candidatos catabólicos implicados en el control hipotalámico del balance energético están: CRF (factor liberador de corticotropina), MSH (hormona estimuladora de los melanocitos), CART (Cocaine-and amphetamine-regulated transcript), bombesina, somatostatina, CCK, TRH (hormona reguladora de tirotrópina), neurotensina y serotonina, entre otros (63).

1.10. LEPTINA Y RIÑÓN

1.10.1. Aclaramiento

La leptina tiene una vida media de 1,6 horas en la circulación en ratas normales delgadas, y es eliminada fundamentalmente por el riñón (127). En humanos, el

aclaramiento de leptina de la circulación depende de la función renal, según se desprende de estudios de medición directa de niveles de leptina en aorta y venas renales (128), existiendo evidencia de una correlación positiva entre la creatinina sérica y la leptina circulante (129). No parece existir diferencia en la tasa de aclaramiento entre obesos y no obesos (104). Klein investigó la cinética de la leptina plasmática en el hombre, y no observó diferencia en los aclaramientos de sujetos obesos y delgados. En este mismo estudio la vida media estimada de la leptina fue de $24,9 \pm 4,4$ minutos, basado en medidas de flujo sanguíneo de tejido adiposo, cálculos de balance arteriovenoso y tasa de producción de la hormona.

Se sabe poco sobre el aclaramiento de leptina en estados dinámicos como el ayuno, o sobre el papel relativo de la filtración glomerular frente a la secreción activa en la eliminación renal de la hormona.

1.10.2. Efectos de la leptina en el riñón. Fisiología y fisiopatología renal

Hay que destacar que el riñón es uno de los pocos tejidos extra-neurales que expresan la forma larga del receptor de leptina. Análisis tipo Northern-Blot han detectado el dominio extracelular del receptor en riñón y pulmón de ratón (23, 128).

Se conoce poco acerca del posible efecto de la leptina sobre la fisiología renal. Algunos estudios a corto plazo en animales de experimentación han demostrado un efecto diurético-natriurético y ahorrador de potasio de la leptina. A largo plazo la leptina aumenta el recambio de norepinefrina y la actividad del sistema nervioso simpático (61, 108-110), lo que conlleva un aumento de gasto de energía y de la presión arterial en roedores (109, 111). Sin embargo todavía no se ha probado que la leptina tenga efecto en la patogénesis de la hipertensión arterial en humanos, tal y como se ha sugerido (48,112, 130)

Debido a que el receptor de leptina pertenece a la familia de los receptores de citoquinas clase I, la acción de la leptina podría tener algo que ver en trastornos inflamatorios del riñón (131).

Un estudio recientemente publicado indica que la leptina puede estimular la proliferación de células endoteliales glomerulares *in vitro* e *in vivo*, y que la administración de leptina en ratas causa proteinuria y expansión de la matriz mesangial glomerular. Como la glomeruloesclerosis focal y segmentaria se observa a veces en pacientes con obesidad mórbida, los autores han sugerido un nexo potencial entre el sistema hormonal que controla los depósitos grasos corporales y el tamaño y contenido en matriz mesangial glomerular, implicando a la leptina como posible factor causal para el desarrollo de glomeruloesclerosis (132).

La leptina también podría estar implicada en la patogénesis de la resistencia a la insulina. La resistencia a insulina se ha asociado con un incremento en la leptina plasmática (51) en humanos, hallándose resultados similares en pacientes urémicos (130). En base a ello, se ha propuesto que la hiperleptinemia de los pacientes urémicos podría explicar su HTA sodio-sensible y la resistencia a la insulina (130).

1.10.3. Acumulación de leptina en la insuficiencia renal crónica

Distintos estudios indican que los niveles séricos de leptina están aumentados en los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada, bien sean tratados de manera conservadora (129, 133-135), con Hemodiálisis (133-135, 137-140) o con diálisis peritoneal (133, 134, 137, 141).

Como en la insuficiencia renal puede existir una alteración en el transporte de proteínas, cabría pensar que los niveles elevados podrían deberse a un aumento en la fracción de leptina unida a proteínas (130). Sin embargo, al menos un estudio ha demostrado que la leptina circulante se encuentra fundamentalmente en forma libre

(128), presentando el mismo peso molecular que la leptina humana intacta (138). No parece que las proteínas transportadoras o los productos de degradación de la leptina se encuentren elevados en los pacientes con IRC (131).

1.10.4. Causas de hiperleptinemia en la IRC

Los mecanismos posibles para explicar la hiperleptinemia en estos pacientes incluyen una alteración en el aclaramiento renal y/o una síntesis aumentada. Se ha confirmado la presencia de un descenso en el aclaramiento renal de leptina en la insuficiencia renal (127, 128, 129, 142). No obstante, los pacientes con un bajo IMC mantienen niveles apropiadamente bajos de leptina (140, 141, 143). Se desconoce cómo se produce la eliminación de la hormona en estos pacientes, pero la existencia de receptores de leptina a otros niveles hace pensar que su eliminación mediada por receptor podría ocurrir en tejidos no renales (144). La disminución del aclaramiento renal justifica en parte, pero no totalmente, la elevación de leptina en la IRC.

Otra posible causa de hiperleptinemia en la IRC es la inflamación crónica (137, 142). Se ha demostrado que las citoquinas pueden inducir un incremento en el RNAm de leptina y anorexia en animales (123), lo que sugiere que la leptinemia elevada sea uno de los mecanismos que induce anorexia en estados inflamatorios.

La hiperinsulinemia puede afectar los niveles séricos de leptina en la IRC. La leptina, la insulina y el peso corporal están interrelacionados, y existe una correlación directa entre las concentraciones de insulina y leptina en los pacientes urémicos (129, 130, 143) y no urémicos (37, 50). Son necesarios más estudios para aclarar estas asociaciones.

1.10.5. Consecuencias de la hiperleptinemia en la IRC

El significado fisiopatológico de los niveles circulantes de leptina en la IRCT no está claro. Basado en que la administración de leptina a animales de experimentación (20) y humanos (79, 80) induce disminución de apetito y pérdida de peso, se ha propuesto que la elevación crónica de la leptina sérica podría inhibir el apetito en los pacientes con IRC, y alterar su estado nutricional (130).

Se ha descrito una relación negativa significativa entre albuminemia y tasa de catabolismo proteico y niveles de leptina en pacientes en diálisis (145). También se ha sugerido que los niveles elevados de leptina pueden inducir anorexia en pacientes urémicos con un proceso inflamatorio (137). Sin embargo, otros investigadores no han podido hallar una asociación entre los niveles elevados de leptina y marcadores de malnutrición en pacientes con IRC (138, 146).

Aparte de sus acciones sobre el apetito, la leptina también incrementa el consumo energético, por un efecto estimulador sobre el SNC (114), por lo que la hiperleptinemia podría ser un factor contribuyente al balance energético negativo en la uremia (130). No existen aún estudios longitudinales que establezcan definitivamente una relación causal entre leptinemia y estado nutricional.

Los efectos de la leptina sobre el metabolismo de la insulina son complejos, pero es posible que la hiperleptinemia también contribuya al estado de resistencia a la insulina que existe en la IRC (130).

Además de su acción sobre la regulación de la masa grasa corporal, investigaciones recientes sugieren que la leptina podría también actuar sobre la proliferación de las células madre hematopoyéticas (29, 90), y podría existir un sinergismo entre leptina y eritropoyetina (90). La médula ósea contiene adipocitos que expresan el gen *ob*. El contenido de células grasas de la médula ósea puede reflejar los requerimientos de leptina para la activación de la hematopoyesis (90). Se podría

especular que en situaciones clínicas en las que existe anemia y producción insuficiente de eritropoyetina, como la insuficiencia renal, otros factores hematopoyéticos, como la leptina, podrían incrementar su participación como estimuladores de la eritropoyesis (147).

2. MALNUTRICION EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

En los últimos años el número de pacientes portadores de insuficiencia renal crónica tratados con diálisis ha aumentado sustancialmente. Los criterios de admisión en programas de diálisis se han ampliado de forma importante, por lo que los pacientes presentan frecuentemente edad avanzada, diabetes con repercusión orgánica importante y enfermedades crónicas debilitantes. A pesar de los avances en la tecnología de diálisis, la tasa de mortalidad continúa siendo alta, al igual que la morbilidad, incluyendo frecuentes hospitalizaciones y estado funcional y calidad de vida disminuidos (148). Los pacientes con IRC presentan una elevada incidencia de malnutrición (149, 150-152), y numerosos investigadores consideran que la malnutrición energético-proteica juega un papel muy importante en la evolución de estos pacientes, asociándose a una morbilidad y mortalidad aumentada (153-160).

2.1. DEFINICION DE MALNUTRICION

La malnutrición energético proteica se desarrolla cuando las necesidades del organismo de proteínas, energía o ambos no pueden ser satisfechas por la dieta. Generalmente las deficiencias proteicas y energéticas coinciden, pero a veces predomina una sobre la otra, dando lugar a los síndromes clínicos de kwashiorkor (deficiencia proteica fundamentalmente, caracterizada por concentraciones bajas de albúmina y otras proteínas séricas) o marasmo (deficiencia fundamentalmente energética, con pérdida de los depósitos proteicos somáticos y mantenimiento de la concentración de proteínas viscerales relativamente normal hasta fases muy avanzadas). La superposición de estrés agudo sobre una malnutrición preexistente de cualquier tipo puede llevar a una forma severa de malnutrición llamada malnutrición de tipo combinado marasmo-kwashiorkor. En formas leves es difícil reconocer cuál es el déficit que predomina (161, 162).

La malnutrición puede resultar de una ingesta disminuida (primaria) o ser secundaria, cuando se debe a otras enfermedades o situaciones que conllevan ingesta disminuida, inadecuada absorción o utilización de nutrientes, aumento en los requerimientos nutricionales y/o pérdidas aumentadas. El desarrollo de malnutrición puede ser relativamente rápido, como en la privación abrupta de alimento, o gradual. (162, 163).

2.2. METODOS PARA EVALUAR EL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON IRC.

La evaluación cuidadosa del estado nutricional de estos pacientes es importante para detectar deficiencias nutricionales y establecer las medidas adecuadas precozmente (149). La valoración inicial se basa en la anamnesis, exploración clínica y el estudio antropométrico, junto con marcadores bioquímicos y métodos de análisis de composición corporal.

2.2.1. Anamnesis y exploración física

Nos ofrecen indicios importantes para valorar el estado nutricional. La progresión de la insuficiencia renal crónica conlleva un descenso en la ingesta energética y proteica (152), por lo que es importante realizar un seguimiento estrecho de la función renal en estos pacientes. La aparición de síntomas como la falta de apetito suele asociarse con una función renal muy deteriorada.

La obtención de una historia dietética es un primer paso de gran interés, y aporta información muy importante, si bien muestran gran variación individual y no es absolutamente fiable para una valoración cuantitativa de la ingesta (149, 151).

La ingesta proteica se puede valorar de forma indirecta a través de la "aparición de nitrógeno ureico" (ANU) o ATN (aparición total de nitrógeno). ATN es la suma de todas las pérdidas de nitrógeno del cuerpo, incluyendo dializado, orina, heces, vómitos, etc, y los cambios en el nitrógeno ureico corporal. En pacientes que están en balance de nitrógeno neutro, la ATN se correlaciona estrechamente con la ingesta de nitrógeno. La medición directa de la ATN precisa una metodología laboriosa y cara, y no tiene utilidad en la práctica médica habitual. Ya que la urea es el principal producto nitrogenado de la degradación proteica y de aminoácidos, se puede usar la ANU para estimar la ATN y la ingesta de nitrógeno. ANU es el total de nitrógeno ureico que aparece o se acumula en los líquidos orgánicos y pérdidas (p. ej. orina, dializado, drenaje por una fístula) (164).

Se han desarrollado fórmulas que correlacionan ingesta proteica, ATN y ANU, permitiendo su estimación rápida a partir de medidas no costosas de ANU (165, 166). Aunque la correlación entre estos parámetros es fuerte, la fórmula puede no predecir exactamente el ATN si el paciente tiene pérdidas importantes de proteínas al dializado, o excreción de amoníaco urinario elevado, es una mujer embarazada o tiene balance proteico no neutro (166).

La ingesta proteica estimada a partir de la ANU se ha denominado en la literatura de diálisis clásicamente tasa de catabolismo proteico, término que está siendo sustituido por equivalente proteico de la aparición total de nitrógeno (ANP). Para la comparación de ANP con los estándares se suele calcular el ANP normalizado para el volumen de distribución de la urea (ANPn) (166).

2.2.2. Antropometría nutricional.

Se basa en el estudio de un reducido número de medidas somáticas. Puede aportar información importante, sobre todo si se realizan mediciones de forma seriada,

para detectar cambios en los pacientes a lo largo del tiempo (149), y la sencillez de la recogida de datos constituye una ventaja adicional.

- Determinación del peso corporal y la talla. Es la técnica más sencilla, y si el paciente no está edematoso sirve para valorar el estado nutricional. Se usa frecuentemente el índice de masa corporal (peso/estatura^2), niveles por debajo de 19 y por encima de 28 se asocian con morbilidad y mortalidad incrementadas (167).
- Pliegues cutáneos. La medida del espesor del pliegue cutáneo permite estimar con bastante precisión la cantidad de grasa subcutánea. En la clínica los más empleados son el pliegue tricipital y subescapular, que estiman la obesidad generalizada o periférica y troncular, respectivamente.
- Circunferencias. La medida de algunas circunferencias permite obtener información indirecta sobre el crecimiento y maduración de determinados órganos y sobre la situación de los compartimentos graso y muscular. La circunferencia del brazo es la de mayor interés en antropometría nutricional. Dado que ésta depende de los compartimentos graso y muscular en el brazo, se han ideado fórmulas para estimar el área muscular y grasa a este nivel. Hay otras circunferencias con utilidad para el estudio del patrón de distribución de la grasa, como son la circunferencia de la cintura, cadera y muslo. Muchas de estas medidas se pueden combinar para calcular índices que describen niveles de composición corporal, estado nutricional o riesgo de enfermedad (167, 168). Los resultados deben compararse con los de referencia para una población sana (169).

2.2.3. Análisis de composición corporal

Actualmente se dispone de distintos métodos precisos y fiables para valorar la composición corporal, que incluyen:

- **Métodos indirectos**
 - ♦ Impedancia bioeléctrica. Esta técnica mide diferencias en la conductividad eléctrica entre el compartimento graso y el tejido libre de grasa. Tiene la ventaja de ser no invasiva y simple en su realización, pero su mayor limitación es la incapacidad para diferenciar agua extra e intracelular y para detectar el edema, importante en pacientes con insuficiencia renal, que tienen dificultades de manejo del agua corporal (167).
 - ♦ Hidrodensitometría. Estima la composición corporal usando la densidad global del cuerpo. Es un método muy preciso, pero de fiabilidad y utilidad clínica limitadas (167).
- **Métodos directos.** Entre éstos se incluyen la activación de neutrones, tomografía computada, resonancia magnética y la absorciometría dual de rayos X (DEXA). Esta última mide la composición corporal como 3 compartimentos: masa grasa, masa libre de grasa, y hueso. Las medidas seriadas en situaciones de hidratación similares parecen ser útiles en la clínica, incluso para pacientes renales (149).

Las mediciones mediante estas técnicas tienen limitaciones. La DEXA, la activación de neutrones o hidrodensitometría son caras, implican radiación, no son rápidas y son difíciles de llevar a cabo.

Para la mayoría de pacientes con IRC que son seguidos en un hospital las medidas del pliegue, circunferencia del brazo y peso corporal son las más simples, menos costosas y más rápidas, y aportan información útil y fiable sobre cambios en la situación nutricional.

Aunque no está totalmente establecido, generalmente las mediciones de composición corporal en los pacientes en diálisis se realizan inmediatamente después de una sesión de Hemodiálisis para evitar oscilaciones debidas a cambios en el contenido de agua corporal. En los pacientes en DP deben llevarse a cabo con la cavidad abdominal vacía.

2.2.4. Mediciones de parámetros bioquímicos

A causa de su simplicidad son de los más empleados para valorar el estado nutricional de los pacientes con IRC.

- La albúmina sérica es uno de los índices nutricionales más estudiado en casi todas las poblaciones de pacientes, probablemente por su disponibilidad y fuerte asociación con la evolución (170), particularmente en los pacientes en diálisis (153-157, 159, 171).

Para su interpretación hay que tener en cuenta que la hipoalbuminemia es una manifestación relativamente tardía de malnutrición, pues tiene una vida media larga, alrededor de 19 días, y también los cambios en el volumen extracelular representan una fuente potencial de error (149).

La concentración de albúmina en los pacientes con IRC viene determinada por varios factores, fundamentalmente la tasa de síntesis y las pérdidas externas, bien a través del hemodializador, como consecuencia de la reutilización de dializadores (172, 173) o a través de la membrana peritoneal en los pacientes en DP (174). La disminución de la síntesis de albúmina puede deberse a una ingesta proteica baja, a la presencia de inflamación, o a la combinación de ambas (175). En muchos pacientes con IRC hay evidencia de activación de una respuesta inflamatoria (175). En los últimos años se está prestando mucha atención a la inflamación sola o en combinación con la malnutrición, sugiriendo que pueden jugar un papel muy importante en la hipoalbuminemia de los pacientes en diálisis (175). Se ha comprobado en distintos trabajos una correlación negativa entre marcadores de inflamación (proteína C reactiva) y albúmina (176, 177, 178) en la IRC, y más prevalencia de signos de inflamación en pacientes malnutridos (179). Hay datos que indican que la HD con membranas bioincompatibles puede activar una respuesta inflamatoria (180), que

también podría deberse a la presencia de una infección no evidente clínicamente (177). Otra hipótesis apunta a que el "medio urémico" per se tiene que ver en el desarrollo de inflamación-malnutrición (179). Así, la hipoalbuminemia podría reflejar en esta población una combinación de "malnutrición-inflamación", lo que explicaría la falta de respuesta al tratamiento nutricional en muchos de estos pacientes (175).

- Otras proteínas séricas usadas en la valoración del paciente con IRC son:
 - **Transferrina.** Se considera un marcador sensible, y relativamente precoz, de la concentración de proteínas séricas viscerales. Se ha sugerido que cifras por debajo de 150-200 mg/dL se asocian a malnutrición (151, 181, 182), pero puede también alterarse en presencia de otras enfermedades (gastrointestinales, insuficiencia cardíaca), por el empleo de eritropoyetina y tratamiento con hierro, así como en estados inflamatorios (149, 178, 181, 182).
 - **Prealbúmina.** Es una proteína plasmática de recambio plasmático rápido (2-3 días) y depósitos relativamente pequeños, muy sensible para detectar cuadros agudos e incipientes de malnutrición en la población general, también usada en los pacientes con IRC (149). En estudios llevados a cabo en pacientes en diálisis la prealbúmina se correlacionó adecuadamente con otros parámetros de malnutrición y fue un predictor independiente de mortalidad en estos pacientes (156, 157, 183). Un nivel plasmático por debajo de 29 mg/dl se considera evidencia de malnutrición (149, 181, 182). Para su interpretación también hay que tener en cuenta que su concentración puede verse influenciada por enfermedades hepáticas, función renal y estados inflamatorios (149, 178).
 - **IGF-I.** Se ha propuesto como otro índice de estado nutricional en los pacientes en diálisis (151, 181, 184, 185), y niveles por debajo de 200 ng/ml generalmente se asocian con otros signos de nutrición deficiente (182, 186).

- Niveles bajos de colesterol sérico, urea, creatinina, potasio y linfocitos totales también se consideran marcadores de malnutrición en esta población (149, 181, 182).

2.2.5. Valoración global subjetiva (VGS).

La combinación de distintos marcadores para realizar una evaluación global del estado nutricional ha llevado al concepto de la VGS (187), que ha mostrado ser útil en diferentes poblaciones, incluidos los pacientes urémicos, en los que probablemente la valoración de un marcador nutricional único es insuficiente para detectar alteraciones del estado nutricional (151, 188, 189). La VGS incluye varios marcadores, pero se basa fundamentalmente en la evaluación clínica, a través de la historia clínica (pérdida de peso, síntomas gastrointestinales, pérdida de capacidad funcional debido a la malnutrición, y factores comórbidos). De la exploración física se valora la pérdida de grasa subcutánea y masa muscular, y la presencia de edema o ascitis. En los últimos años este método ha sido validado en distintos estudios en pacientes urémicos en diálisis (150, 171, 176, 189, 190-192) y en tratamiento conservador (179, 193), y se puede considerar como el método más útil en esta población.

2.2.6. Adecuación de diálisis. Modelo cinético de la urea

En los últimos años se ha comprobado la importancia de administrar una dosis adecuada de diálisis, tanto en HD como en DP, para mejorar la evolución de los pacientes dializados (151, 153, 171, 194-196).

Es difícil definir el concepto de diálisis adecuada con una explicación única. Se podría decir que es aquella que consigue una alta supervivencia, baja morbilidad y una mejor calidad de vida, así como adecuada corrección de las alteraciones metabólicas y

sistémicas del síndrome urémico, con ausencia de efectos adversos a corto y largo plazo y un adecuado estado de nutrición (197, 198).

Se ha intentado definir la diálisis adecuada con criterios clínicos, biológicos y químicos y con diferentes combinaciones de los anteriores. También se han desarrollado métodos matemático-estadísticos que sirvieran como índice de control.

En HD el estudio de adecuación en diálisis ha ocupado a los investigadores desde hace más de dos décadas. La concentración de solutos de pequeño peso molecular ha sido correlacionada adecuadamente con los parámetros clínicos y la urea es un buen marcador de estos solutos. Sin embargo, los niveles sanguíneos de urea no constituyen una guía fiable, pues dependen, fundamentalmente, de la generación de urea, del volumen corporal y de su aclaramiento por el dializador (197, 198).

Al sistema que integra estas variables se le conoce como modelo cinético de la urea, y se considera un método racional, práctico y fiable para definir la diálisis adecuada e individualizar la dosis de diálisis requerida por cada paciente (197).

En HD la cantidad de urea eliminada se relaciona fundamentalmente con la duración de la sesión de HD, con el tipo de dializador empleado y el flujo sanguíneo y de dializado. La extracción o aclaramiento de urea es igual al aclaramiento de urea por el dializador, multiplicado por el tiempo de tratamiento y dividido por el volumen de distribución de la urea, por lo que la dosis de diálisis puede ser expresada como Kt/V , siendo K el aclaramiento de urea del dializador, t el tiempo de HD y V el volumen de distribución corporal de la urea. El volumen de distribución de la urea es aproximadamente el del agua corporal. Desde el punto de vista matemático el Kt/V está relacionado con el cociente de urea post/pre diálisis (R) y con el peso corporal y el líquido ultrafiltrado durante la diálisis. Se han desarrollado distintas fórmulas para estimar el Kt/V de forma sencilla a partir de estos valores (199, 200-204), teniendo en cuenta factores de distorsión como el rebote de la urea tras la sesión de Hemodiálisis.

En los pacientes que continúan manteniendo una cierta función renal residual se puede calcular cuál es su contribución a la dosis de diálisis, hallando un KT o Kt/V corregido, que representa el aclaramiento total de urea (199).

Mientras que en HD está bien establecido que la mejor expresión de la adecuación de la HD se realiza en términos de aclaramiento fraccional de urea (Kt/V), aún no se ha establecido de manera universal cuál es el mejor método para valorar la adecuación de la Diálisis Peritoneal (198). Se han propuesto, sin embargo, estándares de adecuación, tanto en términos de aclaramiento de urea como de creatinina (205)

La fórmula de consenso empleada (206) es el aclaramiento semanal total de urea, es decir, peritoneal más urinario (Kt/V total semanal).

El aclaramiento semanal total de creatinina se estandariza para superficie corporal (litros/semana/superficie corporal), y también valora, aparte del aclaramiento de creatinina peritoneal, la contribución de la función renal residual (205). Hay distintas fórmulas para valorar la contribución del aclaramiento de creatinina renal residual al total. Dado que con niveles bajos de función renal sólo el 60 o 70% del aclaramiento renal residual de creatinina corresponde a la filtración glomerular, una de las más extendidas recomienda añadir el 60% de esta cifra al CCr peritoneal, o bien emplear una media del aclaramiento de urea y creatinina (205, 207).

2.3. CAUSAS DE MALNUTRICION EN LA IRC

Existen numerosos factores que juegan un papel importante en el desarrollo de malnutrición en los pacientes con IRC. Muchos de ellos actúan de forma simultánea en la progresión de nutrición subóptima a malnutrición evidente. Distintos factores se solapan durante las distintas fases de tratamiento de la IRC, y, mientras algunos

pueden resolverse instaurando medidas oportunas, el efecto de otros permanecerá durante todas las fases de la IRC.

2.3.1. Pacientes con IRC en situación pre-diálisis

Las causas fundamentales de malnutrición proteico-calórica en los pacientes con IRC sometidos a tratamiento conservador incluyen:

2.3.1.1. Ingesta de nutrientes reducida

Es debida fundamentalmente a la anorexia, y aún no se conocen totalmente sus causas. Puede estar inducida por la insuficiencia renal per se, enfermedades acompañantes como la diabetes, y por trastornos psicológicos como la depresión. Otros problemas como ausencia de piezas dentarias o incapacidad para adquirir o preparar comidas pueden influir (149). La restricción de la ingesta proteica habitualmente prescrita a estos pacientes también puede contribuir a la malnutrición si no se monitoriza adecuadamente su estado nutricional (152, 208).

2.3.1.2. Comorbilidad

Las enfermedades crónicas que frecuentemente presentan estos pacientes (enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad pulmonar crónica, etc) pueden contribuir a la malnutrición al inducir un estado hipercatabólico y reducir la ingesta (176, 209, 210). Por ejemplo los pacientes con IRC secundaria a diabetes mellitus, que es una de las causas principales de IRC, tienen una incidencia de malnutrición mayor que los no diabéticos, de origen probablemente multifactorial, en relación con la gastroparesia, insuficiencia pancreática y síndrome nefrótico (181). También las frecuentes enfermedades intercurrentes que se dan en esta población tienen consecuencias similares (149).

2.3.1.3. Trastornos hormonales

En la IRC se producen varios trastornos hormonales, algunos de los cuales influyen en el desarrollo de malnutrición.

Los pacientes con IRC presentan intolerancia a la glucosa, debido fundamentalmente a un defecto en la secreción de insulina y una resistencia periférica a la acción de la misma (211). Este estado de resistencia a la insulina parece deberse a un defecto post-receptor (212). El metabolismo de la insulina está comprometido tanto a nivel hepático como renal en la IRC. En pacientes con IRC avanzada la vida media de la insulina se alarga considerablemente, pudiendo dar lugar a hipoglucemias (149, 181, 211).

Los pacientes con IRC presentan un déficit en la secreción insulínica por los islotes pancreáticos. Los niveles de hormona paratiroidea (PTH) se han relacionado en numerosos trabajos con la eficacia secretora de los islotes pancreáticos. La variable tolerancia a la glucosa de estos pacientes puede ser debida en parte a los niveles de PTH y su influencia sobre la producción de insulina. También parece que la 1,25 (OH)2D3 puede tener influencia sobre la misma (211).

Se ha investigado una posible implicación de la resistencia a la insulina en la síntesis y/o degradación proteica en la uremia. Un mecanismo potencial que uniría la resistencia a la insulina y la degradación proteica incrementada podría ser la disminución de la captación de glucosa mediada por insulina y el incremento de la glucólisis y liberación de lactato en el músculo (181). La concentración elevada de hormona paratiroidea también se ha considerado un posible factor catabólico en la IRC (213).

Recientemente se han descrito anomalías en el eje de la hormona de crecimiento e IGF-I que podrían tener importancia en el desarrollo de malnutrición en la IRC (214). Las concentraciones plasmáticas de GH aumentan al progresar la insuficiencia renal, probablemente al reducirse su aclaramiento, pero se asocia al

desarrollo de resistencia a las acciones de la hormona a nivel celular (214). En estudios experimentales se ha demostrado que en la uremia existe una expresión reducida de RNAm del receptor de GH, así como de RNAm de IGF-I. Esto implicaría que los efectos anabólicos de estas hormonas estarían atenuados en esta situación.

Las anomalías en la concentración de leptina, recientemente descritas, podrían tener, teóricamente, algún efecto sobre el proceso metabólico, incluyendo el apetito y el estado nutricional (144).

2.3.1.4. Metabolitos tóxicos

La acumulación de metabolitos tóxicos en la uremia puede producir malnutrición. Se conocen más de 120 de estos productos, y probablemente algunos son bioactivos y pueden tener acciones catabólicas o antianabólicas (209). La acidosis metabólica, frecuente en la IRC, provoca un aumento en el catabolismo proteico, suprime la síntesis de albúmina y promueve un balance nitrogenado negativo (149).

2.3.1.5. Pérdida de la actividad metabólica del riñón

El riñón es uno de los órganos metabólicamente más activos. Degrada y sintetiza múltiples compuestos biológicamente activos, incluyendo aminoácidos, péptidos, glucosa y ácidos grasos. La interrupción de estos procesos puede alterar el estado nutricional (209).

2.3.1.6. Respuesta inflamatoria

Algunos estudios recientes sugieren que hay una asociación importante entre estado nutricional e inflamación (175, 178, 193, 215, 216), si bien el nexo fisiopatológico entre estas dos condiciones permanece sin aclarar aún por completo. Recientemente se ha establecido que una elevación de la concentración plasmática de proteína C reactiva (parámetro ampliamente empleado como marcador de inflamación)

se asocia con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular en sujetos sanos (217). También se ha comunicado que la proteína C reactiva elevada es un factor de riesgo de hospitalización en pacientes en diálisis (178).

Los niveles de proteína C reactiva se encuentran elevados en pacientes en diálisis (176) y prediálisis (179). Estos niveles parecen ser reflejo de de la generación de citoquinas proinflamatorias como interleukina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que también se hallan elevadas en los pacientes con IRC sometidos a tratamiento conservador o HD (193, 218). Está documentado que los niveles aumentados de citoquinas pro-inflamatorias pueden causar malnutrición a través de una estimulación del catabolismo proteico y reducción de la síntesis proteica, y mediante el desarrollo de anorexia (215), que en parte podría deberse a un aumento en la expresión de la leptina (57).

Las causas potenciales para el desarrollo de la respuesta inflamatoria en la IRC incluyen la aparición de infecciones, hemorragias, o la enfermedad subyacente per se.

Parece razonable considerar que existe un nexo estrecho entre la respuesta inflamatoria de fase aguda y la malnutrición, y que podrían contribuir a la elevada mortalidad cardiovascular de los pacientes con IRC. Algunos autores sugieren distinguir dos tipos de malnutrición: tipo 1, asociado con la uremia per se y el tipo 2, en el que frecuentemente hay asociada comorbilidad, como insuficiencia cardíaca crónica; y una respuesta inflamatoria, evidenciada por un nivel elevado de proteína C reactiva y citoquinas proinflamatorias. En la mayoría de los casos probablemente existe un tipo mixto de malnutrición (219).

La respuesta inflamatoria, a través de mecanismos mediados por citoquinas, causa reducción del compartimiento graso y muscular y altera las concentraciones de proteínas séricas en forma similar a la observada en la malnutrición calórico-proteica. Parámetros bioquímicos generalmente empleados como marcadores nutricionales

tales como albúmina, prealbúmina y transferrina, son también reactantes de fase aguda, y su concentración se afecta de forma importante en la respuesta inflamatoria. Esto contribuiría a complicar la evaluación de la malnutrición en la IRC, siendo preciso recurrir a otras proteínas de fase aguda, fundamentalmente la proteína C reactiva. (215, 216).

2.3.2. Pacientes sometidos a tratamiento con diálisis

Muchos de los factores que predisponen a malnutrición en los pacientes tratados de forma conservadora continúan actuando tras el inicio de tratamiento sustitutivo. Según distintos estudios de balance metabólico, los pacientes sometidos a diálisis precisan, en general, una ingesta proteica mínima en torno a 1,2 g/kg/día, lo que supone una cantidad superior a la de la población sana (174, 195, 220-222). La ingesta calórica recomendada depende del grado de actividad física. No hay evidencia de que los requerimientos energéticos de los pacientes en diálisis sean significativamente diferentes de los sujetos sanos. Se suele indicar una dieta que contenga en torno a 35 kcal/kg peso/ día.

2.3.2.1. Factores relacionados con la Hemodiálisis

La Hemodiálisis ha sido considerada tradicionalmente como un proceso catabólico. La pérdida de nutrientes es un componente importante del catabolismo asociado a la diálisis. Se han documentado pérdidas de 5 a 8 gramos de aminoácidos durante cada sesión usando dializadores de baja permeabilidad, que aumentan en un 30% si se emplean membranas de alta permeabilidad. También se ha comprobado la existencia de pérdidas de albúmina con la reutilización de dializadores (172, 173). Asimismo se producen pérdidas de glucosa y vitaminas hidrosolubles en cantidad variable (149, 222).

Otra causa bien definida, al menos experimentalmente, de catabolismo proteico inadecuado es la biocompatibilidad, es decir, el conjunto de fenómenos derivados del contacto de la sangre con materiales extraños durante la diálisis. La interacción de la sangre con la membrana de HD da lugar a la activación de múltiples vías humorales y celulares, incluyendo la cascada del complemento y sus bioproductos, así como la cascada de la coagulación. Estas vías están probablemente interrelacionadas. Las membranas bioincompatibles activan el sistema del complemento vigorosamente, induciendo un catabolismo proteico neto (180). Aunque no está aún aclarado el mecanismo por el que la activación de estas vías promueven el catabolismo proteico, parece que la activación de monocitos, con la liberación de ciertas citoquinas, incluyendo IL-1 y TNF- α , son causa de degradación proteica y liberación de aminoácidos (215, 216, 222).

Estos fenómenos experimentales parecen tener su correspondencia clínica, pues los pacientes que se dializan con membranas biocompatibles mantienen un mejor estado nutricional que los que se dializan con membranas más bioincompatibles (191). También se ha comprobado que a igual dosis de diálisis, la ANP (marcador de ingesta proteica en pacientes estables en HD) es superior en los pacientes dializados con membranas biocompatibles con respecto a los dializados con membranas bioincompatibles (223).

La inadecuación de diálisis es probablemente uno de los factores que más afecta al estado nutricional del paciente en diálisis. Distintos estudios han demostrado que existe una correlación entre la dosis de diálisis prescrita en HD (definida por el Kt/V de urea) y la ingesta proteica estimada por el ANP (195, 223). En estos estudios no se pudo establecer una relación causal entre Kt/V y ANP, pero un estudio de Lindsay demostró que al aumentar el Kt/V de 0,8 a 1,3 el ANP pasó de 0,8 a 1.0. (194). Hakim también estudió durante cuatro años, en 130 pacientes, el efecto del

incremento del Kt/V, y observó una mejoría en la supervivencia y en los parámetros nutricionales (albúmina, transferrina y tasa de catabolismo proteico) (196).

Se ha sugerido que la relación entre ANP y Kt/V podría ser un artefacto matemático (153). Parece claro, sin embargo, que el descenso del aclaramiento de toxinas urémicas se asocia con anorexia progresiva en todas las etapas de la insuficiencia renal.

Los pacientes tratados con HD a menudo presentan valores séricos de bicarbonato bajos, lo que sugiere que la acidosis puede ser frecuente en estos pacientes, al menos prediálisis. La acidosis, aún leve, puede llevar a un aumento del catabolismo proteico, e inducir un balance de nitrógeno negativo (149, 220, 222).

2.3.2.2. Factores relacionados con Diálisis Peritoneal

El efecto de la DP no parece tan catabólico como el de la HD en períodos libres de peritonitis, pero subsiste la posibilidad de que el procedimiento dialítico per se induzca una respuesta inflamatoria de bajo grado que estimule el catabolismo proteico. La exposición de la membrana peritoneal a endotoxinas, plásticos, silicona, u otros que entren en contacto con ella pueden desencadenar una respuesta inflamatoria (215, 216, 221).

Otro factor catabólico en DP es la pérdida de proteínas al dializado, que puede ser de 5 a 15 gramos en 24 horas (174, 224), y aún superior en caso de peritonitis asociadas.

En estos pacientes la absorción de glucosa del líquido de diálisis aporta energía adicional, pero puede predisponer a anorexia por un mecanismo de saciedad, ayudado por la sensación de plenitud inducida por el líquido de diálisis en la cavidad abdominal (174).

En los pacientes sometidos a DP se han realizado observaciones similares a los de HD en cuanto a la asociación de dosis de diálisis e ingesta proteica (194, 195,

225). La pérdida inadvertida de función renal residual puede contribuir de forma importante a la aparición de infradiálisis (171, 225).

2.4. MAGNITUD DEL PROBLEMA

Prácticamente todos los estudios que han evaluado el estado nutricional en los pacientes con IRC terminal han detectado algún grado de malnutrición en esta población. Su prevalencia se ha estimado entre un 10 al 50% en diferentes estudios (150, 169, 171, 181, 185, 190, 191, 193, 195, 220, 226-230). Pueden observarse grados leves de malnutrición, particularmente proteica, en casi la totalidad de los pacientes. Su reconocimiento, sin embargo, depende en gran medida de la sensibilidad de los métodos empleados, y sus consecuencias son todavía desconocidas (148).

2.4.1. Pacientes con insuficiencia renal crónica en situación prediálisis

Existen pocos estudios acerca de la prevalencia de malnutrición en pacientes en situación prediálisis. El estudio de la modificación de la dieta en la enfermedad renal sugiere que hay signos precoces de malnutrición como reducción del peso, BMI y medidas antropométricas y un descenso en la excreción de creatinina urinaria a medida que la función renal empeora (152, 164). También comunican, Ikizler et al, en un trabajo más reciente, la presencia de distintos marcadores de malnutrición (ingesta proteica, transferrina, colesterol, IGF-I, peso corporal y excreción urinaria de creatinina) a medida que la función renal empeora (208). Stenvinkel et al, estudiando una población de 109 pacientes con IRC avanzada demostró una prevalencia de malnutrición, medida por valoración global subjetiva, del 44% (179). En un trabajo de

1997, sobre un menor número de pacientes, se indica una prevalencia en torno al 65% (193).

2.4.2. Pacientes en Hemodiálisis

Un estudio sobre 12000 pacientes en HD detectó hipoalbuminemia (concentración de albúmina inferior a 3,7 mg/dl) en el 25% de esta población (154). Por otra parte, en un análisis de la población del "National Cooperative Dialysis Study" (NCDS) de Estados Unidos, se observaron una ingesta proteica y energética bajas en el 23% de los pacientes, objetivándose reducción en la grasa corporal y depósitos musculares en un 40% (231).

Otros estudios que emplean varios métodos para evaluar el estado nutricional, aislados o en combinación, detectan una prevalencia de malnutrición que va del 45 al 60% (176, 185, 190, 226, 227).

2.4.3. Diálisis Peritoneal

La prevalencia de malnutrición es también elevada en los pacientes en Diálisis Peritoneal, estimándose que entre un 18 y un 56% de pacientes presentan signos bioquímicos o antropométricos de malnutrición (150, 169, 171, 191, 227). La evaluación más extensa ha sido llevada a cabo en 224 pacientes en un estudio multicéntrico en USA y Europa. Usando una VGS del estado nutricional encontraron que un 8% de los pacientes se encontraban severamente malnutridos, un 33% leve a moderadamente malnutridos y un 59% sin evidencia de malnutrición (150)

Los escasos estudios que comparan la prevalencia de malnutrición en DPCA y HD muestran resultados contradictorios. Un estudio multicéntrico en Italia puso de manifiesto, empleando el método de la VGS, una mayor prevalencia de malnutrición en los pacientes en DPCA (42% vs 31%) (190). Un análisis reciente, en un grupo

menor de pacientes, revela una prevalencia de malnutrición del 36% en DP y 18% en HD (191). También se ha comunicado una ausencia de diferencia entre ambos grupos (227).

2.5. SIGNIFICADO PRONOSTICO DE LA MALNUTRICION

Distintos estudios han documentado un aumento de morbimortalidad en los pacientes con IRC terminal (IRCT) que presentan malnutrición (181, 209). Este efecto ha sido observado en otras poblaciones, particularmente en pacientes ancianos agudamente enfermos. Un estudio sobre 15000 pacientes hospitalizados por diferentes motivos concluyó que la concentración de albúmina sérica en el momento del ingreso predecía la mortalidad, duración de hospitalización y reingreso (170).

Es interesante destacar que la malnutrición rara vez se documenta como causa de muerte en pacientes con IRCT. Sin embargo, hay evidencias que sugieren que la situación nutricional de pacientes con IRCT juega un papel importante en la evolución de estos pacientes, como se señala a continuación.

2.5.1. Pacientes con IRC en tratamiento conservador

Estudios recientes indican que el estado nutricional de los pacientes con IRC comienza a deteriorarse mucho antes de que se desarrolle IRCT. En el estudio de modificación de la dieta en la insuficiencia renal (MDRD), se aprecia una tendencia a empeorar el estado nutricional a medida que el filtrado glomerular desciende por debajo de 30 ml/m/1,73m² (152).

El estado nutricional de los pacientes con IRCT prediálisis puede afectar a la evolución de estos pacientes tras el inicio de diálisis (232). El análisis de los pacientes que inician diálisis en Estados Unidos (USRDS) muestra que niveles de albúmina y

creatinina bajos al inicio de diálisis se asocian a un riesgo aumentado de muerte durante el curso del tratamiento sustitutivo (157). Parece pues importante prevenir el desarrollo de malnutrición antes de que los pacientes alcancen situación de IRCT, con el fin de mejorar su evolución posterior.

2.5.2. Pacientes en Hemodiálisis

El NCDS fue uno de los primeros estudios que sugirió que la nutrición subóptima se relacionaba con una mala evolución en los pacientes en diálisis, ya que los pacientes que tenían un ANP más bajo (que probablemente reflejaría la ingesta proteica en pacientes en Hemodiálisis crónica estables), tenían tasas de fracaso de tratamiento y mortalidad mayores (233).

Un estudio de Churchill sobre 496 pacientes canadienses en HD mostró que la albúmina baja (≤ 3 g/dl) se asociaba con riesgo aumentado de hospitalización por infección, edema pulmonar o trombosis del acceso vascular. También tenían mayor riesgo de muerte, pero la asociación no era independiente al usar métodos multivariantes (234).

En un estudio sobre 12000 pacientes en HD, Lowrie et al detectaron que la albúmina sérica era el predictor más poderoso de mortalidad. El riesgo relativo de muerte en pacientes con albúmina sérica inferior a 2,5 g/dl fue de 20 veces cuando se le comparaba con pacientes con albúmina de 4-4,5 g/dl. También creatinina, urea y colesterol plasmáticos bajos se asociaron con mayor mortalidad. Utilizando la misma fuente de pacientes, Owen confirmó estos hallazgos, ajustándolos para la tasa de reducción de urea (153-155).

Otros parámetros nutricionales se han asociado con riesgo aumentado de muerte, incluyendo prealbúmina, transferrina, linfocitos totales, IGF-I, perfil anormal de aminoácidos plasmáticos y relación de peso-talla, entre otros (158, 176, 183).

2.5.3. Pacientes en Diálisis Peritoneal

En esta población de pacientes se han hecho observaciones similares a las de HD. Un estudio de Teehan sobre 51 pacientes en un período de 5 años, demostró que la tasa de hospitalización se correlacionaba con niveles bajos de ANP, urea y albúminas séricas y Kt/V de urea. La albúmina era el más potente predictor de mortalidad y días de hospitalización (159).

Más recientemente, Lowrie, en un estudio sobre 1552 pacientes en DPCA y HD, ha revelado que el riesgo de muerte está elevado en pacientes con albúmina baja, de manera comparable a los pacientes en HD (155).

Keshaviah, en el estudio CANUSA (Canada y USA) comprobó que la albúmina y la valoración global subjetiva del estado nutricional se asociaban independientemente con el riesgo relativo de muerte elevado (160).

2.6. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MALNUTRICIÓN

2.6.1. Pacientes con IRC en tratamiento conservador

El manejo nutricional en la IRC tiene tres objetivos fundamentales: mantener un buen estado nutricional, retrasar la progresión de la insuficiencia renal, y prevenir o reducir la toxicidad urémica y la alteración metabólica de la IRC (164). Habitualmente se prescribe a los pacientes con IRC una dieta hipoproteica que contiene 0,6 gr de proteínas /kg de peso/día, o una dieta muy hipoproteica, de unos 16-20 gr de proteínas diarias con suplementos de aminoácidos (164).

A medida que empeora la función renal se produce un descenso espontáneo en la ingesta proteica y energética, que se correlaciona con un empeoramiento en los parámetros nutricionales (152). Por ello es muy importante el seguimiento cuidadoso

de estos pacientes, monitorizando el estado nutricional y ajustando el tratamiento, especialmente para asegurar una ingesta calórica adecuada (164).

La aparente existencia de una correlación entre el estado nutricional en el momento de inicio del tratamiento sustitutivo renal y la evolución posterior es uno de los factores que ha inducido la tendencia actual a un inicio de diálisis más precoz del tratamiento sustitutivo, a fin de prevenir el desarrollo de malnutrición y mejorar la supervivencia (232, 235). Recientemente se ha propuesto que el aclaramiento endógeno de moléculas pequeñas (Kt/V urea) no debería probablemente ser inferior en los pacientes sometidos a tratamiento conservador al recomendado en diálisis, y que en cuanto se alcanzara este nivel, o bien existieran datos de malnutrición, debería iniciarse tratamiento sustitutivo renal (151, 200).

2.6.2. Pacientes en diálisis

2.6.2.1. Dosis de diálisis

De los distintos estudios realizados en HD parece desprenderse que optimizar la dosis de diálisis conlleva una mejoría en el estado nutricional (194-196, 223). Sin embargo, aunque existe una correlación significativa entre el Kt/V y el ANP, ésta no es precisa, y muchos pacientes con un Kt/V relativamente alto mantienen una ingesta proteica baja, lo que no es sorprendente, ya que hay otras situaciones que llevan a reducción de la ingesta proteica independientemente del estado urémico. Actualmente no disponemos de datos fiables sobre cuánto afecta el Kt/V a la ingesta. Las recomendaciones actuales en HD son de mantener un Kt/V de al menos 1,2, aunque algunos autores consideran que sería mejor un Kt/V de 1,4 ó 1,6 (199, 236).

También en los pacientes en DP se ha encontrado una relación directa entre Kt/V y ANP, (194, 195, 225), aunque la relación es diferente en HD y DP, pareciendo existir un efecto más favorable sobre el ANP por unidad de incremento en Kt/V en

Diálisis Peritoneal frente a HD (195, 228). La función renal residual contribuye de forma relevante al aclaramiento total de pequeñas moléculas, por lo que es muy importante su monitorización, debiéndose incrementar la dosis de diálisis a medida que la función renal desciende (221). Se recomienda mantener un Kt/V urea semanal en torno a 2 o un aclaramiento de creatinina semanal en torno a 60 l/sem/1,73m² (171, 205, 207).

2.6.2.2. Tipo de membrana

Aunque estudios experimentales y transversales han probado los efectos anorexígenos y catabólicos de las membranas bioincompatibles (180), no está bien establecido que el uso a largo plazo de membranas biocompatibles pueda mejorar el estado nutricional en pacientes en HD. Un reciente trabajo prospectivo señala que los pacientes tratados con membranas biocompatibles mejoran su estado nutricional, comparado con los tratados con membranas no biocompatibles (186).

2.6.2.3. Consejo dietético

Debe hacerse hincapié al inicio del tratamiento dialítico en las nuevas necesidades nutricionales, pues los pacientes presentan tendencia a continuar con la dieta prescrita durante el tratamiento conservador. Una vez que se comprueba la presencia de malnutrición, debe intensificarse el consejo dietético. Si no es suficiente, se pueden añadir suplementos orales específicos. Si esto no mejora la situación nutricional, y el tracto gastrointestinal es funcionante, la alimentación enteral a través de sonda es el paso siguiente. Esto puede ser inapropiado en DP debido al riesgo de peritonitis fúngica o perforación del intestino (182).

2.6.2.4. Nutrición parenteral intradialítica

La nutrición parenteral intradialítica es una opción posible, y probablemente deba considerarse tras agotar las anteriores opciones terapéuticas (237, 182).

2.6.2.5. Nutrición intraperitoneal

La administración de soluciones intraperitoneales de aminoácidos en DP se inició a principios de los 80, con resultados desalentadores. Sin embargo, la introducción posterior de una solución modificada ha mostrado ser eficaz en distintos estudios, incluido un amplio estudio randomizado (221).

2.6.2.6. Factores de crecimiento

La GH y su mayor mediador, el IGF-I, tienen importantes propiedades anabólicas (75). Tras el reconocimiento de las alteraciones en el eje GH-IGF-I en los pacientes con IRC, y el desarrollo de las formas recombinantes, se han propuesto como potenciales agentes anabólicos en esta población (238, 239). Se han llevado a cabo varios estudios a corto plazo en los que se suministró GH a pacientes en HD, encontrando efectos anabólicos, fundamentalmente reflejados como descenso del UNA y los niveles de urea (240, 241), y en un caso de mayor duración también se detectó efecto sobre el nivel de albúmina y la fuerza (145). Resultados similares se han comunicado para DP (242, 243), y algunos estudios preliminares también en DP apuntan hacia la efectividad del rHU-IGF-1 como anabolizante (244). Hay que considerar aún este tratamiento en fase experimental, y habrá que esperar para saber si estamos ante un tratamiento seguro y efectivo para los pacientes con IRC.

2.6.2.7. Estimulantes del apetito

Actualmente se está investigando el efecto de distintas sustancias, por ejemplo el acetato de megestrol, pero sin resultados concluyentes en la población con insuficiencia renal (182).

Como se ha señalado, la malnutrición tiene una alta prevalencia entre los pacientes urémicos, y se asocia a una morbilidad y mortalidad aumentada.

Las causas de la anorexia asociada a la insuficiencia renal no se conocen en su totalidad, pero la acumulación de toxinas urémicas parece tener gran relevancia (149, 181).

El descubrimiento reciente de la leptina, el producto del gen *ob* (4, 5), ha aportado nuevas hipótesis en la explicación de la malnutrición en la IRC. La leptina, tanto en animales de experimentación como en humanos, induce disminución de apetito y pérdida de peso (20, 79, 80). Se han realizado varios estudios que muestran elevación de los niveles séricos de leptina en los pacientes con IRC, bien tratados de forma conservadora (129, 133-135), con Hemodiálisis (133-135, 137-140) o con Diálisis Peritoneal (133, 134, 137, 141).

El significado fisiopatológico de esta elevación de la leptinemia en la IRC no está claro, pero debido a sus acciones anorexígenas y de inducción de disminución de peso, se ha propuesto que podría estar implicada en el desarrollo de malnutrición en esta población, aunque los resultados de los estudios realizados en este sentido son contradictorios. Si bien algunos estudios apoyan la hipótesis de que la leptina contribuye a la malnutrición (134, 145, 245-247), otros no encuentran asociación entre leptinemia y cambios recientes del peso corporal u otros marcadores nutricionales (138, 146).

Hay que destacar además que estos estudios aplican técnicas de análisis univariante, y que las conclusiones basadas en datos de estudios transversales, como son la mayoría, son incompletos y pueden no tener en cuenta el efecto regulador y dinámico que la leptina puede tener en el desarrollo precoz de cambios en la composición corporal.

Por otra parte, el estado nutricional de los pacientes urémicos es y ha sido objeto de numerosos estudios, y cada vez se está prestando más atención al efecto de la malnutrición sobre la evolución de esta población. Sin embargo, son pocos los trabajos que analizan el posible efecto de la forma de tratamiento de la IRC avanzada en la nutrición, y muy pocos los estudios que comparan el estado nutricional según la modalidad de tratamiento.

El presente estudio se puso en marcha con el fin de conocer la magnitud y los determinantes de hiperleptinemia en una población amplia de pacientes con IRC, así como analizar el posible papel de este trastorno en la génesis de la malnutrición asociada a la uremia.

► OBJETIVOS

1. Analizar, de manera comparativa, los niveles séricos de leptina en una población amplia de pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diferentes formas de tratamiento: Diálisis Peritoneal, Hemodiálisis y tratamiento conservador.
2. Establecer los factores que determinan los niveles de leptina en la uremia, analizando diferencias potenciales inducidas por la modalidad de tratamiento.
3. Analizar la correlación entre los niveles de leptina y el eje GH-IGF-I en los citados pacientes.
4. Establecer el posible papel de la hiperleptinemia en la malnutrición asociada a la uremia, ajustando su efecto para el de otros determinantes de la citada complicación.
5. Valorar un posible efecto diferencial de la leptina sobre la malnutrición según la modalidad de tratamiento de la uremia.
6. Valorar la prevalencia de malnutrición en esta población de pacientes con IRC, de forma comparativa según el modo de tratamiento.

► MATERIAL Y METODO

1. POBLACION ESTUDIADA

Siguiendo un diseño transversal, se realizó un estudio sobre 206 pacientes con insuficiencia renal crónica. De ellos 75 recibían tratamiento con DP (42 tratados con DP Continua Ambulatoria [DPCA] y 33 con DP automática [DPA]), 52 con Hemodiálisis (31 con membranas de baja permeabilidad y 21 con hemodiafiltración y membrana de alta permeabilidad [AN69, Hospal, MeyZieu, France]) y 79 eran tratados de forma conservadora.

Todos los pacientes procedían del área sanitaria de A Coruña y Ferrol, que abarca una población en torno a los 700 000 habitantes, en el caso de pacientes con IRC sometidos a tratamiento conservador. Los pacientes sometidos a DP procedían de nuestro programa de diálisis domiciliaria, de la misma área que los anteriores. Los pacientes en HD procedían de nuestro programa de diálisis hospitalaria, perteneciendo éstos exclusivamente al área de A Coruña (población en torno a 500.000 habitantes). Se excluyeron los pacientes en diálisis que habían recibido tratamiento durante menos de un mes. Entre los pacientes en prediálisis no hubo criterios de exclusión, y se incluyeron en el estudio todos los pacientes que eran seguidos periódicamente en la Consulta Externa de Prediálisis del Hospital Juan Canalejo, entre las fechas señaladas a continuación.

La fase de recogida de datos para el estudio se extendió entre noviembre de 1998 y noviembre de 1999, e incluyó las características demográficas (edad, sexo, enfermedad de base, presencia de diabetes, comorbilidades, clase social y lugar de residencia, y si habían recibido un trasplante renal previamente) recogidas en la tabla 1.

Es de destacar el alto número de enfermedades aparte de la insuficiencia renal crónica que presentaban estos pacientes. Se valoraron:

- Indicadores de patología cardiovascular
 - Cardiopatía isquémica de grado moderado o severo
 - Arritmia mayor
 - Antecedentes de insuficiencia cardíaca u otras cardiopatías
 - Hipertensión arterial
 - Accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio previos
 - Datos de vasculopatía periférica

- Patología no cardiovascular
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - Hepatopatía crónica
 - Neoplasia previa
 - Diabetes Mellitus
 - Antecedentes psiquiátricos
 - Otras comorbilidades

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Ya que el fin del estudio era fundamentalmente comprobar si existía una alteración en la leptinemia en los pacientes con IRC, cuáles eran sus determinantes en esta población, y su posible efecto sobre el estado nutricional, se analizó una población amplia con IRC, distinguiendo tres grupos de pacientes según el tratamiento

a que estuvieran sometidos (tratados con DP, HD o de forma conservadora). La leptina fue la variable principal del estudio.

En una primera fase, la leptina se analizó como variable dependiente. Se analizaron los niveles de leptina en cada modalidad de tratamiento directamente, y también después de controlar para otros determinantes conocidos de leptinemia, intentado estudiar cuáles son sus determinantes en la uremia y cuál es el efecto de la modalidad de tratamiento. Se hizo especial hincapié en la relación de la leptina con el eje GH-IGF-I. Para ello se analizó la correlación entre leptinemia y GH, IGF-I, IGF BP-3 e insulina, de forma global y comparativa según el modo de tratamiento.

A continuación se utilizó la leptina como variable independiente, para intentar hallar una posible relación entre hiperleptinemia y desarrollo de malnutrición en estos pacientes. Para ello se emplearon como variables dependientes marcadores nutricionales antropométricos (CMBM), bioquímicos (albúmina, prealbúmina, transferrina, IGF-I), estimación de ingesta proteica mediante ANPn y valoración global subjetiva. La correlación entre leptina y dichas variables se ajustó para variables de confusión (edad, sexo, diabetes, comorbilidades, tiempo en diálisis, adecuación de diálisis, función renal, hemoglobina, proteinuria, pérdidas proteicas y absorción de glucosa peritoneal en DP). El análisis se hizo en términos generales y tras ajustar la leptina para la masa grasa, para corregir el sesgo potencial que genera la tendencia a una correlación entre masa grasa y estado nutricional.

También se analizó el estudio nutricional de esta población, de forma comparativa según la modalidad de tratamiento, lo cual se llevó a cabo también siguiendo una base multivariante, ajustando el efecto de la modalidad de tratamiento para el de otros determinantes conocidos de malnutrición.

3. MARCADORES NUTRICIONALES

3.1. PARAMETROS ANTROPOMETRICOS (167)

- **Peso (Kg).**- Se evaluó en los pacientes en HD después de la sesión de HD. En los sujetos en DP con el peritoneo vacío, y en el caso de los pacientes en tratamiento conservador, durante su visita al consultorio. En todos los casos tras comprobar ausencia de signos de sobrecarga de volumen.
- **Talla (metros).** El sujeto permanece en bipedestación con el peso distribuido sobre ambos pies y con al menos nalgas y talones en contacto con el tablero vertical. Se baja la barra horizontal a la cabeza, con presión suficiente para comprimir el cabello.
- **Índice de masa corporal: peso/altura² (kg/m²) (167)**
- **Pliegue del tríceps (PT) (mm).** Se midió con un plicómetro Holtain LTD (Crymych Reino Unido). Con el sujeto con el brazo en extensión y relajado se calcula el punto medio posterior entre acromion y olécranon, se pellizca con los dedos pulgar e índice un pliegue de piel y tejido celular subcutáneo, diferenciándolos de la masa muscular subyacente, y se le aplica el calibrador, manteniéndolo 3 segundos, al cabo de los cuales se hace la lectura. Esta técnica se realiza tres veces consecutivas, calculando la media.
- **La CMBM y el PT se presentaron como percentiles, después de compararlos con una población sana de similar edad y sexo (248).**
- **Circunferencia del brazo medio (CBM) (cm).** Se mide en el punto medio acromion-olécranon, con el brazo en extensión, relajado, con una cinta métrica flexible, sin comprimir el brazo del sujeto.

La circunferencia del brazo medio y el pliegue tricípital se midieron en el brazo no dominante, y en el caso de pacientes en HD, en el brazo sin acceso vascular.

La circunferencia muscular del brazo medio (CMBM) se calculó siguiendo la fórmula:

$$\text{CMBM} = \text{CB} - \pi \cdot \text{PT} \quad (168).$$

- La CMBM y el PT se presentaron como percentiles, después de compararlos con una población sana de similar edad y sexo (248).

3.2. VALORACION GLOBAL SUBJETIVA ESTANDAR

Se basó en los estudios clásicos de Detsky (187). Se tuvieron en cuenta cinco características de la historia clínica:

- Pérdida de peso en los 6 meses previos. Se considera que una pérdida inferior al 5% es pequeña, entre 5 y 10% potencialmente significativa, y superior al 10% significativa. También se valora el ritmo de pérdida de peso, por ejemplo se considera bien nutrido un paciente que a pesar de haber perdido peso en los últimos meses, comienza a recuperarlo o se estabiliza.
- Ingesta en relación con el patrón usual del paciente. Se dividen en ingesta normal o anormal, fijándose también en la duración y grado de la ingesta anormal (privación completa de alimento, líquidos hipocalóricos, dieta líquida completa, dieta sólida subóptima).
- Presencia de síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea) que persisten a diario durante más de 2 semanas. Una diarrea de corta duración o vómitos intermitentes no se consideran significativos.
- Deterioro de la capacidad funcional del paciente.
- Valoración de las demandas metabólicas de la situación actual del paciente. Un ejemplo de enfermedad de estrés alto es una colitis ulcerosa con diarrea y pérdidas sanguíneas durante días. Una enfermedad de bajo estrés podría ser una infección leve.

De la exploración física se valoraron cuatro signos, que se registran como normal, leve, moderado o severo:

- Pérdida de grasa subcutánea, medida en la región del tríceps y en la línea media axilar a nivel de las últimas costillas. Estas medidas no son precisas, pero son una impresión subjetiva de la cuantía de la pérdida de tejido subcutáneo.
- Pérdida de masa muscular, en el cuádriceps y deltoides, determinado por la pérdida de volumen y tono detectado por palpación.
- Presencia de edema sacro o en tobillos.
- Ascitis (no en pacientes en DP).

En base a estos datos de la historia y examen físico, se identificó un rango de la valoración global subjetiva que caracterizaba el estado nutricional del paciente.

Estas categorías son:

- A: Bien nutrido
- B: Leve o moderadamente malnutrido
- C: Severamente malnutrido

Para la clasificación no se emplea un esquema numérico preciso, sino que se basa precisamente en la "valoración subjetiva". Las variables más valoradas son la pérdida de peso, disminución de la ingesta, pérdida de tejido subcutáneo y de masa muscular.

3.3. PARAMETROS BIOQUIMICOS.

Se analizaron en sangre:

- Urea (mg/dl).
- Creatinina (mg/dl).
- Proteínas totales (g/l).

- Albúmina (g/l).
- Colesterol (mg/dl).
- Triglicéridos (mg/dl).

Para su determinación se empleó el método usual, espectrofotométrico, en autoanalizador Hitachi -747 o Technicon RA-1000.

- Ferritina (ng/ml) en autoanalizador Hitachi 917
- Transferrina (mg/dl). Se determinó mediante nefelometría, en nefelómetro de Behring (BN II).
- Prealbúmina (mg/dl). Se determinó mediante método nefelométrico, en nefelómetro Behring (BN II).
- La hemoglobina (g/l), Hematocrito (%) y los linfocitos totales se determinaron en analizador VARIAN (BIORAD).
- Bicarbonato (mEq/l), por el método del electrodo selectivo.

En orina:

- Urea, creatinina y proteínas, por igual método que en sangre.

En líquido peritoneal:

- Proteínas, urea, creatinina y glucosa, en autoanalizador Technicon RA-1000.
Se hizo cuantificación directa de la absorción de glucosa en los pacientes en DP, y de las pérdidas proteicas peritoneales.

3.4. PARAMETROS HORMONALES

- Leptina.- Determinada por radioinmunoanálisis (RIA), mediante kit comercial (Mediagnost, Tübingen, Germany).
- Hormona del crecimiento (GH).- Determinada por RIA (Nicholls Inst. Diag., San Juan Capistrano, California).
- Factor de crecimiento insulina-like I (IGF-I).- Determinado por RIA (Nicholls Inst. Diag.).

- Proteína fijadora de IGF (IGFBP-3).- Determinada por RIA (Nicholls Inst. Diag.).
- Insulina.- Determinada por RIA (CIS Bio International, Cedex, Francia).
- Hormona paratiroidea intacta (PTHi).- Determinada por RIA (IRMA, Incstar Corp., Stillwater, Minnesota.)

Las muestras sanguíneas se obtuvieron después de un mínimo de 8 horas de ayuno. En los pacientes en DP y con tratamiento conservador a primera hora de la mañana, y en los pacientes en HD inmediatamente antes de una sesión de HD.

Los pacientes recogieron las muestras de orina y dializado de 24 horas según las instrucciones habituales:

- Para recogida de orina de 24 horas, se indica al paciente que el día en que se inicia la recogida deseche la primera micción de la mañana, tras lo cual debe recolectar toda la orina emitida durante el día y la noche y la primera micción de la mañana siguiente.
- Para recogida de dializado de 24 horas
 - En DPCA.- Tras desechar el dializado del primer intercambio del día, se recoge en una garrafa el dializado de los restantes intercambios diurnos, separando una muestra de este líquido. A la mañana siguiente se recoge otra muestra del primer dializado de la mañana, rotulando claramente en los envases "nocturno" y "diurno", y se llevan al Hospital, donde se mezclan, de forma proporcional al volumen total, y se remiten al laboratorio.
 - En DPA.- Se recoge en primer lugar una muestra de dializado del primer drenaje al conectarse a la cicladora, y en caso de realizar un intercambio suplementario, otra muestra de éste. La mañana siguiente se toma una muestra del último drenaje. En el hospital se procede igual que en DPCA, realizando una mezcla del dializado proporcional al volumen total.

4. FUNCION RENAL

Para evaluar la función renal se emplearon los siguientes parámetros (166, 206, 249)

- Aclaramiento de urea (Curea) en orina de 24 horas.

$Curea (ml/m) = (UO \times VolO) / (UP \times 1440)$, donde

UO es concentración de urea en orina (mg/dl).

VolO es volumen de orina de 24 horas (ml).

UP es concentración plasmática de urea en sangre (mg/dl).

- Aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas (CCr).

$Ccr (ml/m) = (CrO \times VolO) / (CrPx1440)$

CrO es concentración de creatinina en orina (mg/dl)

CrP es concentración de creatinina en sangre (mg/dl)

- Aclaramiento renal medio, hallado como (aclaramiento de urea + aclaramiento de creatinina)/2. (250)

- Aclaramiento renal de urea semanal, normalizado para el volumen de distribución de la urea, Kt/Vurea renal semanal (Kt/Vrs) (205, 206)

$Kt/Vrs = 7 \times (VolO \times UO / UP) / V$, donde

VolO es volumen de orina en litros.

V es el volumen de distribución de la urea, hallado según nomograma (251).

5. ADECUACION DE DIALISIS

□ En Hemodiálisis (166, 201-204)

- $Kt/V_{st} = Kt/V_s + Kt/V_{rs}$
- $Kt/V_s = Kt/V_e \times 3$
- $Kt/V_e = Kt/V - (0,5Kt/v) + 0,03$
- $Kt/V = -\ln(R-0.03) + (4-3.5 \times R) \times UF/W$, donde
 - ♦ Kt/V_e es el Kt/V de urea corregido para el rebote de urea post-HD.
 - ♦ Kt/V_s es el Kt/V de urea equilibrado semanal.
 - ♦ Kt/V_{st} es el Kt/V de urea semanal total
 - ♦ R es urea post-diálisis/urea pre-diálisis en la diálisis intermedia de la semana.
 - ♦ UF es el volumen de ultrafiltración durante la diálisis (litros)
 - ♦ W es el peso al final de la diálisis (kilos)
 - ♦ t es la duración de Hemodiálisis en horas.

□ Para los pacientes en Diálisis Peritoneal

Se realizaron los análisis a partir de la recogida de orina y dializado de 24 horas, empleando los siguientes cálculos

• Kt/V_{urea} semanal total (Kt/V_{st}) (205, 206)

$$Kt/V_{st} = 7 \times (V_{oID} \times D/P_{urea} + V_{oIO} \times O/P_{urea})/V, \text{ donde}$$

- ♦ V_{oID} es volumen de dializado de 24 horas, en litros.
- ♦ V_{oIO} es volumen de orina de 24 horas, en litros.
- ♦ D/P_{urea} y O/P_{urea} son relación de concentración de urea dializado-plasma y orina-plasma, respectivamente.
- ♦ V es el volumen de distribución de la urea, calculado a partir de talla y peso en nomograma (251)

- Aclaramiento de creatinina semanal total (CCr st) normalizado para superficie corporal (205, 206)

$$CCr\ st = 7 [VoID \times D/P_{Creatinina} + (0,60 \times VoIO \times O/P_{Creatinina})] \times 1,73/SC, \text{ donde}$$

- ♦ $D/P_{Creatinina}$ y $O/P_{Creatinina}$ son tasa de creatinina en dializado y plasma, y tasa en orina y plasma, respectivamente.
- ♦ SC es la superficie corporal, calculada a partir del peso y la talla (205)

6. ESTIMACION DE INGESTA PROTEICA

□ En Hemodiálisis (201-204)

- $ANPn = BUN\ pre / (36,3 + 5,48 \times Kt/V + 53,5/Kt/V + 0,168)$, donde

BUN pre es el nitrógeno ureico plasmático antes de la diálisis, en mg/dl.

ANPn es la tasa de aparición de nitrógeno ureico normalizado, en g/kg/día

□ En Diálisis Peritoneal (206):

- $ANPn\ (g/kg/24horas) = 0,58ANP/V$,
- $ANP\ (gramos/24\ horas) = 10,76\ (UNA + 1,46)$

$$UNA\ (mg/minuto) = 10\ (VoIO \times O_{UN} + VoID \times D_{UN})/1440, \text{ donde}$$

VoIO y VoID son volumen de orina y dializado de 24 horas en litros, respectivamente, y O_{UN} y D_{UN} son concentraciones de nitrógeno ureico en orina y dializado respectivamente, en mg/dl.

□ En tratamiento conservador (166, 165, 200)

- $ANPn = ANP \times 0,58/V$
- $ANP\ (g/día) = 6,25 \times (1,19UNA\ (g/día) + 1,27\ g/día)$, donde

- ♦ V es el volumen de distribución de la urea, calculado a partir de talla y peso en nomograma (251)
- ♦ $UNA (g/día) = (O_{un} \times VolO) / 100$
- ♦ VolO es el volumen de orina de 24 horas en litros, y O_{UN} es la concentración de nitrógeno ureico en orina, en mg/dl.

7. ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis univariante, la comparación entre dos o más medias se basó en las pruebas de la t de Student (bilateral) y análisis de variancia (estudio de contrastes mediante prueba de Scheffé). En caso de vulneración de supuesto de normalidad (prueba de Shapiro-Wilks), se utilizaron las pruebas de Mann Whitney y Kruskal Wallis. La comparación entre variables categóricas se basó en el análisis de distribución χ^2 . La correlación entre variables numéricas se basó en el coeficiente de correlación por ordenaciones de Spearman.

El análisis multivariante se llevó a cabo mediante modelos de regresión múltiple producidos por técnica progresiva y paso a paso ("stepwise"). Con el fin de soslayar vulneraciones en el supuesto de normalidad, las siguientes variables fueron manejadas mediante transformación logarítmica: leptina, insulina, GH, parathormona y triglicéridos.

La estrategia general de análisis multivariante se llevó a cabo como sigue:

- Para el análisis de determinantes de niveles de leptina, se buscó primero un modelo basal de mejor ajuste, incluyendo las variables con correlación conocida con la variable dependiente (índice de masa corporal y sexo). A continuación, se incluyó la modalidad de tratamiento de la insuficiencia renal en el modelo, para obtener el efecto ajustado de aquella sobre los niveles de leptina. Finalmente, la

correlación ajustada entre leptina y modalidad de tratamiento fue corregida, paso a paso, para otras variables estudiadas, con el fin de detectar relaciones entre éstas y eventuales diferencias en los niveles de leptina entre diferentes formas de tratamiento. La comparación entre modalidades de tratamiento se hubo de hacer por parejas, dada la falta de linealidad de la variable modalidad de tratamiento.

- La correlación entre leptina y eje GH-IGF-I se analizó sobre la hipótesis de existencia de una relación fisiológica, pero sin conocer el sentido primario de la relación (leptina modifica eje GH-IGF-I versus eje GH-IGF-I modifica leptina), por lo que el análisis de regresión múltiple se llevó a cabo utilizando, alternativamente, la leptina y la IGF-I como variable dependiente. Obviamente, las variables de ajuste del modelo fueron diferentes en cada caso, y tuvieron en cuenta la información disponible en la literatura al respecto. Así, si la leptina era variable dependiente, el índice de masa corporal, el sexo y la insulina eran covariables de análisis obligado, y lo mismo sucedía con GH, prealbúmina o bicarbonato si la variable dependiente era la IGF-I.
- Para analizar la correlación entre leptinemia y marcadores de malnutrición proteica, fueron variables dependientes: albúmina, prealbúmina, transferrina, IGF-I, CMBM, ANPn y valoración global subjetiva. La correlación entre leptina (ahora variable independiente) y las citadas variables se ajustó para: edad, sexo, diabetes, comorbilidades, tiempo en diálisis, adecuación (Kt/V para Hemodiálisis, aclaramiento semanal de creatinina para DP y tratamiento conservador), función renal (aclaramiento de creatinina), hemoglobina, proteinuria y, para pacientes en DP, pérdidas proteicas y absorción de glucosa peritoneales. Los ajustes incluían sólo variables con efecto de confusión e interacción, excluyéndose aquellas que no influían en el modelo. Por último, el análisis se realizó valorando tanto el efecto de la hiperleptinemia en términos absolutos, como de la leptinemia ajustada a masa grasa, incluyendo entonces el índice de masa corporal en el modelo, con el fin de

- corregir el sesgo potencial que genera la tendencia a una correlación positiva entre masa grasa y estado nutricional general.
- La comparación de estado nutricional en diferentes formas de tratamiento de la uremia se realizó también sobre base multivariante, ajustando el efecto de la modalidad de tratamiento para el de otros determinantes conocidos de malnutrición: edad, sexo, comorbilidad, tiempo en diálisis, factores sociales (nivel socio-económico, medio de residencia), diabetes, anemia y proteinuria. Las variables dependientes en esta fase del análisis fueron: albúmina, prealbúmina, transferrina, IGF-I, valoración global subjetiva, circunferencia muscular del brazo medio (percentil), pliegue tricípital (percentil), índice de masa corporal y ANPn.

Se utilizó el programa SPSS, versión 9,0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) para el análisis de datos.

► RESULTADOS

1. DESCRIPCION GENERAL

1.1. POBLACION

Las características generales de la población estudiada se presentan de manera comparativa en la tabla 1. Los pacientes en tratamiento sustitutivo renal presentaban edad avanzada, con una media en torno a los 60 años, siendo el paciente de mayor edad de 84 años, tratado con DP. La edad de los pacientes en prediálisis era similar a la de los pacientes de los otros grupos.

La primera causa de insuficiencia renal crónica en los pacientes incluidos en programa de DP era la diabetes, que suponía un 31%, mientras en los pacientes tratados con HD el porcentaje era de un 13%. En los pacientes en situación de prediálisis la diabetes era la causa de insuficiencia renal crónica en el 21% de los casos.

La comorbilidad de estos pacientes era alta. La patología cardiovascular es una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad en los pacientes con IRC. Globalmente, la población en DP presentaba mayor comorbilidad cardiovascular con respecto a los otros dos grupos ($p < 0,05$).

La hipertensión arterial era el diagnóstico asociado más frecuente, presentándola el 72%, 63,5% y 62% de pacientes en DP, HD y Prediálisis, respectivamente. El 28% de los pacientes en DP, el 21% de pacientes en HD y el 17% de pacientes en prediálisis estaban diagnosticados de cardiopatía isquémica, que era grave en mayor porcentaje de pacientes en DP y prediálisis (13%), frente al 4% de los pacientes en HD. El 20% de pacientes en DP tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca, frente a un 10% en HD y 1% en prediálisis ($p < 0,001$).

Tabla 1
Características generales de la población

	DP	HD	PRE	p
Edad (años)	63,0±14,5 (18-84)	57,1±17,1 (18-79)	61,5±12,2 (19-86)	NS
Sexo (% hombres/mujeres)	56/44	61,5/38,5	60,8/39,2	NS
Enfermedad de base (%)				0,005
Glomerulonefritis	7,0	19,2	10,1	
Tubulointersticial	12,7	9,6	20,3	
Vascular	8,5	5,8	21,5	
Enfermedad poliquística	5,6	9,6	7,6	
Enfermedad sistémica	2,8	9,6	5,1	
Diabetes	31	13,5	21,5	
Otras/desconocida	32,4	32,7	13,9	
Trasplante renal previo (%)	4,2	17,3	0	α 0,000
Diabetes (%)	31,5	13,5	22,8	NS
Número comorbilidades CV	1 (0-5)	0 (0-3)	0 (0-4)	α 0,04 β 0,02
Número de comorbilidades no CV	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-2)	NS
Medio de residencia rural/urbano (%)	41,1/58,9	36,5/63,5	31,3/68,7	NS
Clase social baja/media/media-alta (%)	34,2/57,5/8,2	38,5/50/11,5	30,4/63,8/5,8	NS
Tiempo en diálisis (meses)	9 (1-228)	25,5 (1-180)	-	α 0,006

Las variables numéricas se expresan como mediana y (amplitud), excepto la edad, que se presenta como media \pm desviación estándar y (amplitud). La comparación es mediante χ^2 , Kruskal Wallis, y test de Mann-Whitney

DP: Diálisis Peritoneal; HD: Hemodiálisis; PRE: Prediálisis; CV: Cardiovasculares; No-CV: no cardiovasculares.

α : DP vs HD; β : DP vs PRE.

La patología vascular cerebral fue un antecedente frecuentemente recogido, con diagnóstico de accidente vascular cerebral previo en el 13% de pacientes en DP, 15% de pacientes en HD y 9% de pacientes en prediálisis (NS).

La vasculopatía periférica estaba presente más frecuentemente en el grupo en DP (27%) que en HD (13,5%), y prediálisis (11%, $p < 0,05$).

Las otras patologías recogidas también tuvieron una prevalencia elevada. Globalmente no hubo diferencias entre los grupos. La broncopatía crónica se diagnosticó en el 8,5% de pacientes en DP, 13,5% en HD y 5% en prediálisis (NS). El 11% de los pacientes en DP tenían antecedentes de neoplasia, frente al 4 y 6% en los pacientes en HD y prediálisis, respectivamente (NS). Se encontró un porcentaje superior de antecedentes psiquiátricos en los pacientes sometidos a Hemodiálisis (15%) frente al 7% en pacientes en DP e inexistentes en los pacientes en prediálisis ($p < 0,002$).

Los pacientes en HD habían recibido previamente tratamiento con trasplante renal más frecuentemente que los pacientes en DP (17% versus 4%), y su tiempo de permanencia en diálisis fue significativamente superior al de los pacientes en DP.

1.2. PARAMETROS HORMONALES

En la tabla 2 se presentan los resultados de las determinaciones hormonales realizadas. Los niveles de leptina fueron significativamente superiores en los pacientes en DP que en HD o prediálisis. Sin embargo, los pacientes en DP presentaban mayor IMC respecto a los pacientes en HD (tabla 12), y el porcentaje de mujeres era ligeramente superior en el grupo tratado con DP. Los niveles fueron similares en pacientes tratados con DPCA (mediana 35,7 ng/ml) y DP Automática (mediana 36,0

ng/ml), y también en pacientes tratados con HD convencional (mediana 3,5 mg/ml) o hemodiafiltración (mediana 7,1 ng/ml) (NS).

Tabla 2
Niveles hormonales en sangre

	DP (n=75)	HD (n=52)	PRE (n=79)	p
Leptina (ng/ml)	36,0 (1-477)	5,4 (0,2-143)	10,8 (0,4-159)	α 0,000 β 0,000
Hormona de crecimiento (ng/ml)	1,4 (0,1-14,9)	2,9 (0,1-16,8)	1,3 (0,1-22)	NS
IGF-I (ng/ml)	337 \pm 144 (81-867)	211 \pm 108 (29-503)	247 \pm 109 (46-613)	α 0,000 β 0,000
IGF-BP3 (μ g/ml)	7,6 \pm 2,3 (2,3-11,6)	6,8 \pm 1,6 (5,8-10,0)	6,6 \pm 2,2 (2,8-13,5)	NS
Insulina (μ U/ml)	19,6 (7,4-76,3)	15,4 (4,5-34)	11,1 (3,2-49,4)	α 0,000 β 0,000
Hormona paratiroidea intacta (pg/ml)	81 (5-691)	77 (8-1411)	196 (17-2009)	β 0,006 κ 0,02

Los valores de IGF-I e IGFBP-3 se presentan como media \pm desviación estándar y (amplitud), comparándose por análisis de variancia. Los restantes valores se presentan como mediana (amplitud), comparándose mediante el test de Kruskal-Wallis, debido a su distribución anormal.

DP: Diálisis Peritoneal; HD: Hemodiálisis; PRE: Prediálisis; IGF-1: factor de crecimiento insulin-like I (insulin like growth factor); IGF-BP3: proteína fijadora de IGF (IGF- binding protein 3).

α : DP vs HD; β : DP vs PRE; κ : HD vs PRE; NS: no significativo.

Los niveles de hormona del crecimiento fueron similares en todos los grupos, al igual que los de IGF-BP3. Los niveles de IGF-I, sin embargo, se encontraron significativamente elevados en los pacientes sometidos a DP frente a los pacientes en HD y prediálisis.

La insulinemia también fue significativamente mayor en los pacientes tratados con DP en comparación con los pacientes en HD y en prediálisis.

Los niveles de hormona paratiroidea intacta fueron más elevados en los pacientes en prediálisis que en los pacientes en tratamiento sustitutivo renal, independientemente de la modalidad de diálisis.

1.3. FUNCION RENAL Y ADECUACION DE DIALISIS

En la tabla 3 se representan los parámetros de adecuación de diálisis y función renal residual. Los pacientes en prediálisis presentaron un Kt/V semanal inferior al de los pacientes que recibían tratamiento sustitutivo renal ($p < 0,001$). Como ya es conocido, los pacientes en DP presentaban una función renal residual estimada mediante aclaramiento renal medio mejor preservada que los pacientes tratados con HD, si bien los pacientes en HD habían recibido tratamiento sustitutivo renal durante más tiempo que los pacientes en DP.

La media de las pérdidas proteicas peritoneales, en pacientes en DP, fue de $9,1 \pm 5$ gramos/día, con una amplitud de 3,3 a 32 g/día. La proteinuria presentó una mediana de 0,6 g/día en los pacientes en DP (amplitud 0-4,7), 1,3 g/día en el grupo de prediálisis (amplitud 0-15), y negativa en todos menos uno de los pacientes tratados con HD ($p < 0,001$).

La absorción medida de glucosa peritoneal en los pacientes en DP fue de 101 g/día (amplitud 30-313 g).

Tabla 3
Adecuación de diálisis y función renal residual

	DP	HD	PRE	P
Kt/V renal semanal	0,6±0,6 (0-2,5)	0,15±0,3 (0-1,21)	2,36± 1,2 (0,60-7,80)	α 0,01 β 0,000 κ 0,01
Kt/V por diálisis semanal	1,89±0,5 (0,65-3,52)	3,7±0,9 (1,80-5,90)	-	α 0,000
Kt/V semanal total	2,49±0,7 (1,34-4,66)	3,89±0,9 (1,92-6,30)	2,36±1,2 (0,60-7,80)	α 0,000 κ 0,000
CCr total (l/sem)	74,5±26,9 (4,3-153)	-	-	-
CCr renal (ml/m)	3,8±3,8 (0-15)	1,1±2,2 (0-9)	15,5±10,7 (2-61)	β 0,000 κ 0,000
C urea renal (ml/m)	2,17±2,2 (0-9,1)	0,59±1,2 (0-5,4)	8,11±4,4 (1,6-31)	α 0,014 β 0,000 κ 0,000
C renal medio (ml/m)	2,99±2,9 (0-12,1)	0,86±1,7 (0-7,2)	11,6±6,6 (1,8-36,8)	α 0,023 β 0,000 κ 0,000

Los valores se presentan como media ± desviación estándar y (amplitud). Comparación mediante análisis de variancia.

DP: Diálisis Peritoneal; HD: Hemodiálisis; PRE: Prediálisis. Kt/V diálisis semanal: Kt/Vurea semanal debido a diálisis (grupos HD y DP); Kt/V semanal total: Kt/V de urea semanal suma de Kt/V por diálisis y renal (En PRE equivale a Kt/V renal semanal); CCr total: Aclaramiento de creatinina semanal total (peritoneal + renal), normalizado para superficie corporal (sólo para DP); CCr renal: aclaramiento de creatinina renal residual; C urea renal: Aclaramiento renal residual de urea; C renal medio: media de aclaramiento renal de urea y creatinina.

α: DP vs HD; β: DP vs PRE; κ: HD vs PRE.

2. DETERMINANTES DE LEPTINEMIA

2.1. DETERMINANTES BASICOS DE LEPTINA

Tal como se ha descrito en la literatura, los niveles de leptina fueron superiores en mujeres (mediana 35,0 ng/ml) que en hombres (mediana 7,6 ng/ml), en todas las modalidades de tratamiento (figura 1). La leptina mostró también una buena correlación con el IMC, en todas las modalidades de tratamiento (tabla 4, figura2).

La edad no se correlacionó con la leptinemia, independientemente del modo de tratamiento (figura 3), y tampoco el tiempo en diálisis. Las comorbilidades también mostraron una pobre correlación, excepto el número de comorbilidades no cardiovasculares en los pacientes en HD, que se correlacionó negativamente con la leptina ($r=-0,355$, $p<0,001$).

El estudio multivariante confirmó que el sexo, junto con el índice de masa corporal, eran predictores independientes de la leptinemia (tablas 5,6,7).

2.2. CORRELACION ENTRE LEPTINA Y MODALIDAD DE TRATAMIENTO, INSULINA Y DIABETES

Los niveles de leptina tendieron a ser mayores en los pacientes del grupo de DP que en los pacientes en PRE o HD, particularmente en presencia de un índice de masa corporal elevado (figura 4), siendo la diferencia menor en caso de un índice de masa corporal bajo (inferior a 21 kg/m²).

Como se indicó anteriormente en Material y Métodos, el impacto del modo de tratamiento en el modelo se analizó, siguiendo una estrategia multivariante, por parejas (DP vs HD, DP vs PRE, HD vs PRE) debido a la falta de linealidad de esta variable. La inclusión de este factor mejoró la calidad del mejor modelo matemático (estimado por R² ajustada) en grado variable. (tablas 5,6,7).

Figura 1. Niveles de leptina según sexo y modalidad de diálisis

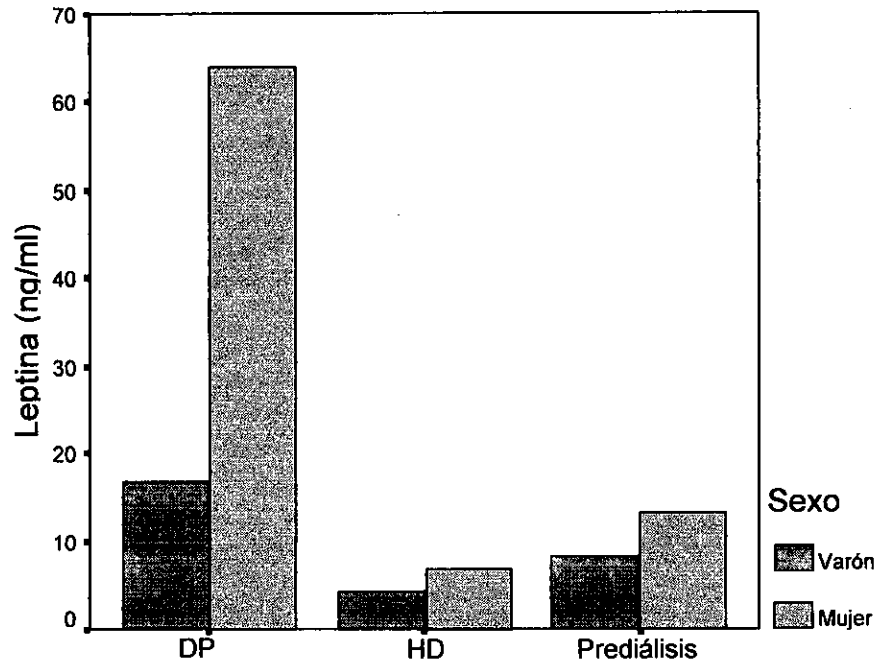


Figura 2. Correlación leptina-índice de masa corporal

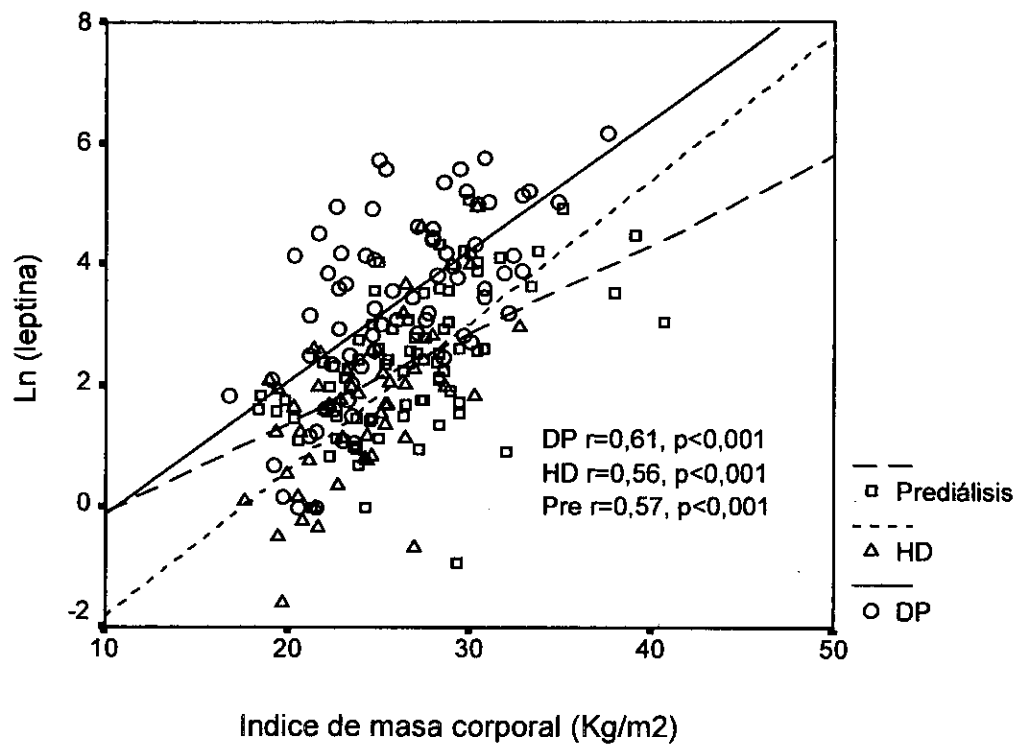


Tabla 4

Correlación entre leptina y marcadores nutricionales. Univariante.

	DP	HD	PRE
IMC	0,61***	0,56***	0,57***
CMBM (percentil)	0,40***	0,45***	0,19
PT (percentil)	0,50***	0,46 ***	0,40***
Valoración global subjetiva	-0,48***	-0,48***	-0,30**
Proteínas totales	-0,00	-0,10	0,35***
Albúmina	0,06	-0,02	0,12
Prealbúmina	0,22	-0,02	0,23*
Transferrina	0,17	-0,17	0,22*
Colesterol	0,15	0,06	0,27*
Triglicéridos	0,24*	0,15	0,28*
Urea plasma	0,23*	0,04	0,12
Creatinina plasma	0,17	-0,9	-0,01
Linfocitos totales	0,04	0,17	-0,05
Hemoglobina	0,02	0,05	0,03
Ferritina	0,10	0,08	-0,05
Bicarbonato plasmático	-0,21	0,19	0,16
APNn	0,15	0,05	0,07

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

DP: Diálisis Peritoneal; HD: Hemodiálisis; PRE: Prediálisis.

IMC: índice de masa corporal; CMBM: circunferencia muscular del brazo medio; PT: pliegue tricóptico; ANPn: tasa de aparición de nitrógeno ureico normalizada.

Los resultados indican correlación entre leptina y las variables presentadas, para cada grupo de estudio (Coeficiente de Spearman).

Figura 3. Correlación leptina-edad

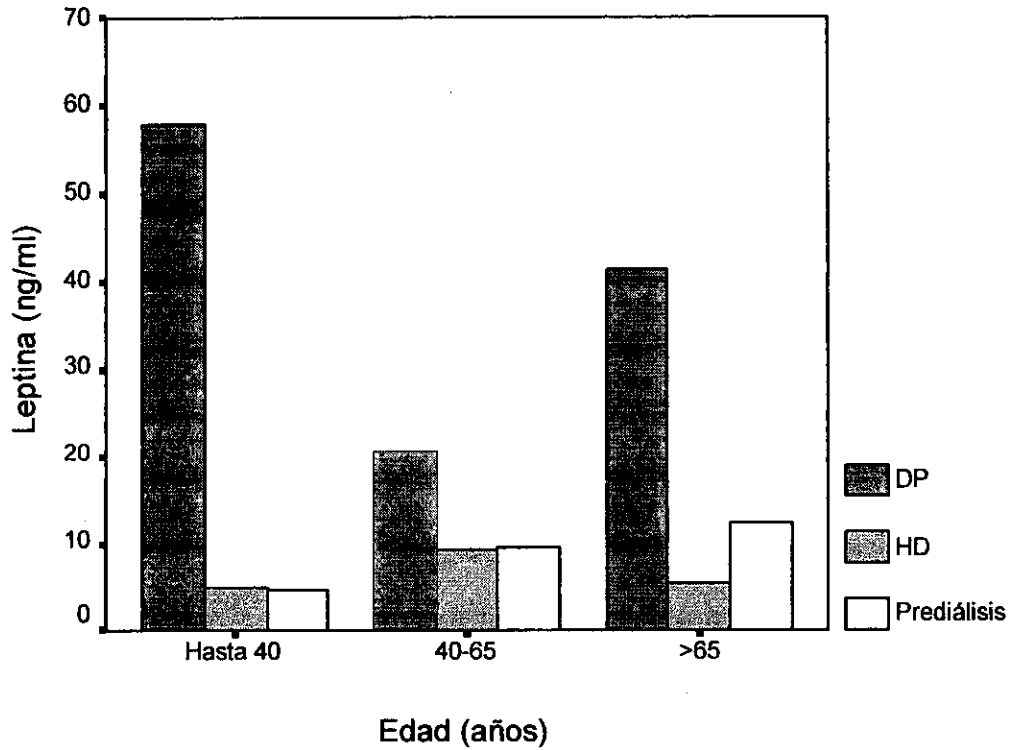


Figura 4. Leptinemia según IMC y tipo de tratamiento

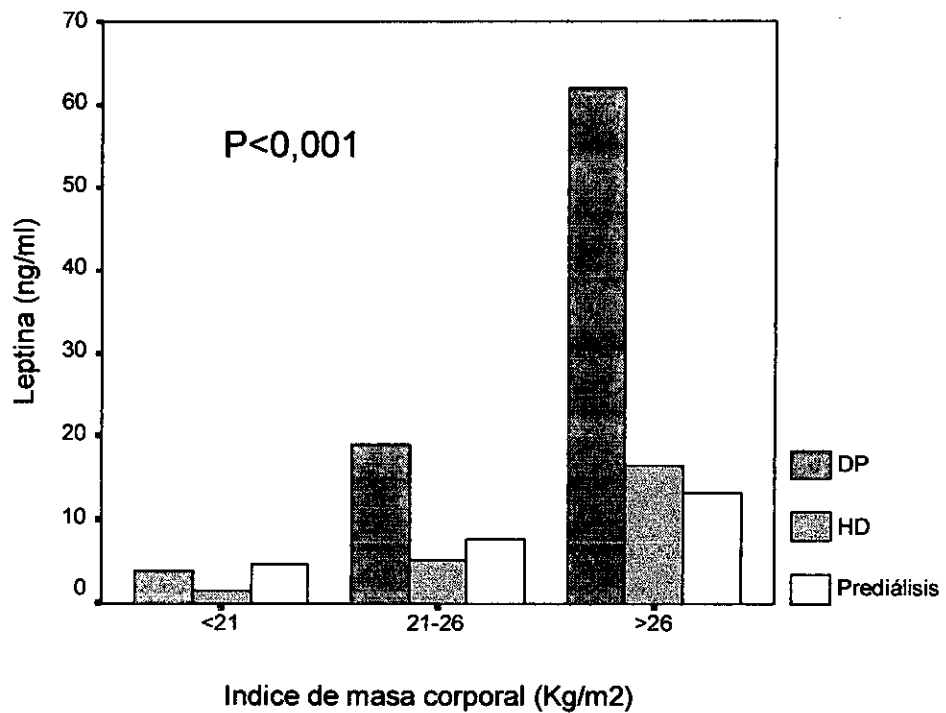


Tabla 5
Determinantes de niveles de leptina. Multivariante. DP versus HD

	B	IC 95% de B	P
Indice de masa corporal	0,10	0,07, 0,13	0,0005
Sexo femenino	0,50	0,29, 0,71	0,0005
Insulina en ayunas (log ₁₀)	0,66	0,18, 1,12	0,008
IGF-I	0,0014	0,0001, 0,002	0,004
Diálisis Peritoneal vs HD	-0,41	-0,67, -0,16	0,004

HD: grupo de Hemodiálisis; PRE: grupo de prediálisis.
 B: Coeficiente de regresión. IC95%: Intervalo de confianza 95% de B. Variable dependiente: log₁₀ (leptina). R² ajustada 0,68

Tabla 6
Determinantes de niveles de leptina. Multivariante. DP vs PRE

	B	IC 95% de B	P
Indice de masa corporal	0,07	0,05, 0,10	0,0005
Sexo femenino	0,43	0,24, 0,62	0,0005
Insulina en ayunas (log ₁₀)	0,58	0,15, 1,01	0,009
IGF-I	0,0005	0,0001, 0,001	0,23
Diálisis Peritoneal vs PRE	-0,31	-0,53, -0,008	0,008

HD: grupo de Hemodiálisis; PRE: grupo de prediálisis.
 B: Coeficiente de regresión. IC95%: Intervalo de confianza 95% de B. Variable dependiente: log₁₀ (leptina). R² ajustada 0,61

Tabla 7
Determinantes de niveles de leptina. Multivariante. HD vs PRE

	B	IC 95% de B	P
Índice de masa corporal	0,05	0,03, 0,08	0,0005
Sexo femenino	0,48	0,30, 0,67	0,0005
Insulina en ayunas (log ₁₀)	0,93	0,60, 1,27	0,0005
IGF-I	0,004	0,0001, 0,001	0,35
HD vs PRE	-0,10	-0,22, -0,01	0,08

HD: grupo de Hemodiálisis; PRE: grupo de prediálisis.

B: Coeficiente de regresión. IC95%: Intervalo de confianza 95% de B. Variable dependiente: log₁₀ (leptina). R² ajustada 0,55.

Los pacientes en DP mostraron niveles de leptina ajustados mayores que sus homólogos en HD o en prediálisis. Por otra parte, los pacientes en prediálisis mostraron niveles de leptina ajustados algo superiores a los pacientes en HD.

Se hallaron valores similares en pacientes diabéticos (mediana 11,3 ng/mL) y no diabéticos (mediana 13,1 mg/mL)(NS) en el estudio univariante. Para el grupo total, los niveles de leptina ajustados fueron semejantes en pacientes diabéticos y no diabéticos (B=0,02, IC -0,13/0,18, P=0,72). Sólomente en el grupo PRE los pacientes diabéticos presentaban niveles séricos de leptina ajustados inferiores a los no diabéticos (B=0,26, CI 0,05/0,47, P=0,02).

El análisis univariante (tabla 8) mostró una correlación significativa entre los niveles de leptina y la insulinemia. En los tres grupos la mayor leptinemia se correlacionaba con mayor insulinemia, aunque con más fuerza en los pacientes tratados con HD y en situación prediálisis (figura 5). El análisis multivariante confirmó que, después de controlar para sexo e IMC, la insulinemia en ayunas mantenía una

Tabla 8

Correlación entre leptina y determinaciones hormonales. Univariante

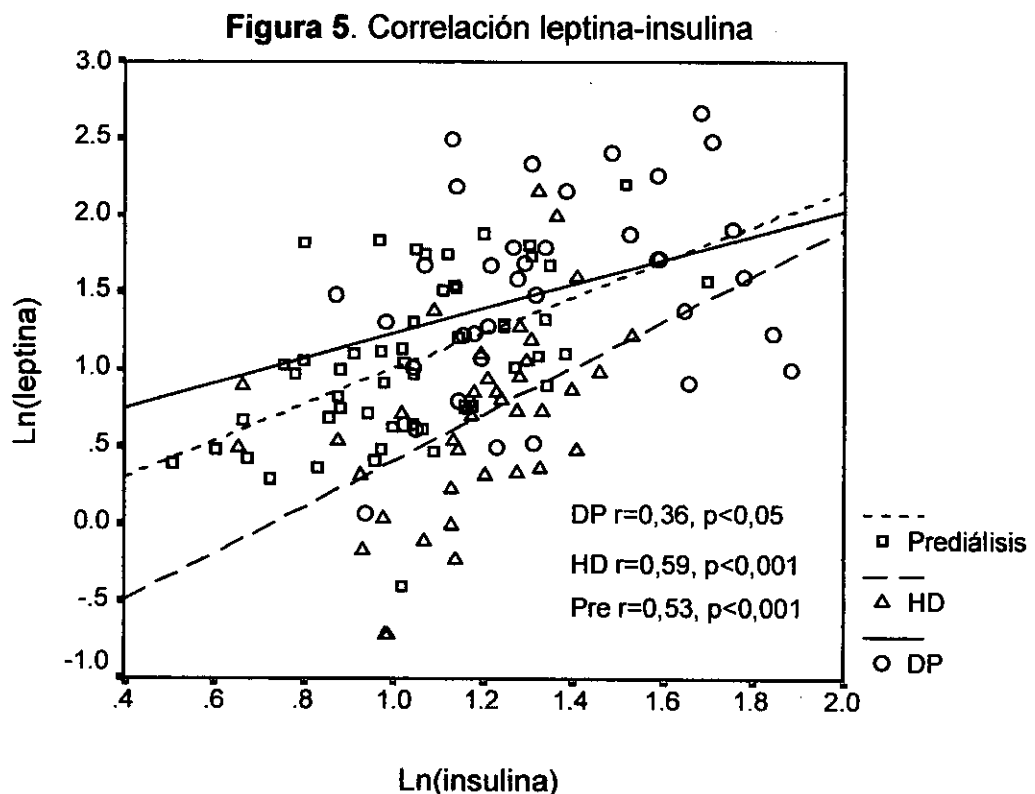
	DP	HD	PRE
Hormona del crecimiento	-0,28*	-0,23	-0,08
IGF-I	0,30*	0,29*	0,16
IGFBP-3	0,01	-0,12	0,03
Insulina	0,36*	0,59***	0,53***
PTH intacta	-0,14	0,009	0,13

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

DP: Diálisis Peritoneal; HD: Hemodiálisis; PRE: Prediálisis.

IGF-I: factor de crecimiento insulin-like 1 (insulin like growth factor); IGFBP3: proteína fijadora de IGF (IGF-binding protein 3); PTH: hormona paratiroidea.

Los resultados indican correlación entre leptina y las variables presentadas, para cada grupo de estudio (Coeficiente de Spearman).



buena correlación con la leptina (tabla 5,6,7). Esta correlación permanecía significativa para pacientes del grupo DP y PRE por separado, pero no alcanzó significación estadística en el caso de pacientes en HD. Cuando los efectos del modo de tratamiento e insulinemia en ayunas se ajustaron para sexo e IMC, los dos factores predijeron los niveles de leptina cuando se compararon cualquiera de las modalidades de tratamiento de dos en dos.

2.3. CORRELACION ENTRE LEPTINA Y MARCADORES DE ADECUACION DE DIALISIS Y FUNCION RENAL

En la tabla 9 se muestra la correlación entre los niveles de leptina y marcadores de adecuación en diálisis y función renal. Con respecto a la función renal, en los pacientes sometidos a tratamiento conservador se comprobó una relación inversa entre función renal residual, valorada mediante aclaramiento medio, y niveles de leptina: a menor función renal, mayores niveles de leptina (figura 6).

Figura 6. Correlación leptina-función renal

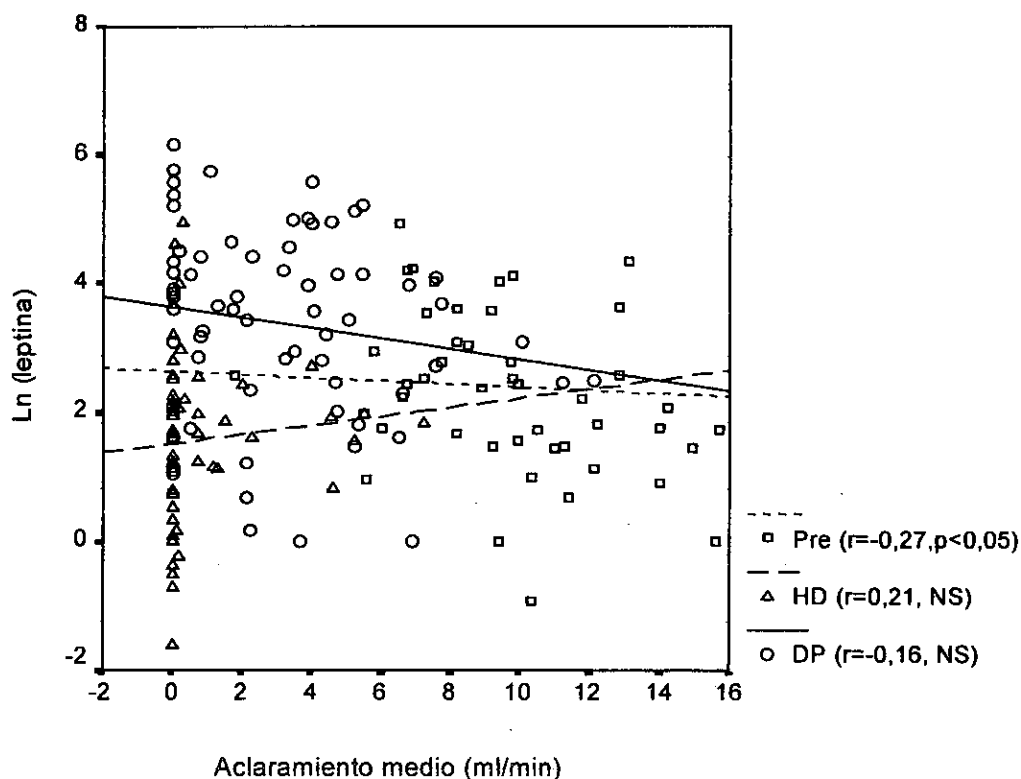


Tabla 9
Correlaciones entre leptina y marcadores de adecuación de diálisis.
Univariante

	DP	HD	PRE
Aclaramiento renal de creatinina	-0,18	0,21	-0,20
Aclaramiento renal de urea	-0,12	0,19	-0,23
Aclaramiento renal medio	-0,16	0,21	-0,27*
Aclaramiento semanal de creatinina	-0,23	-	-
Kt/V renal semanal	-0,10	0,66	-0,18
Kt/V diálisis semanal	0,023	0,003	-
Kt/V semanal total	-0,12	0,06	-0,18

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

DP: Diálisis Peritoneal; HD: Hemodiálisis; PRE: Prediálisis.

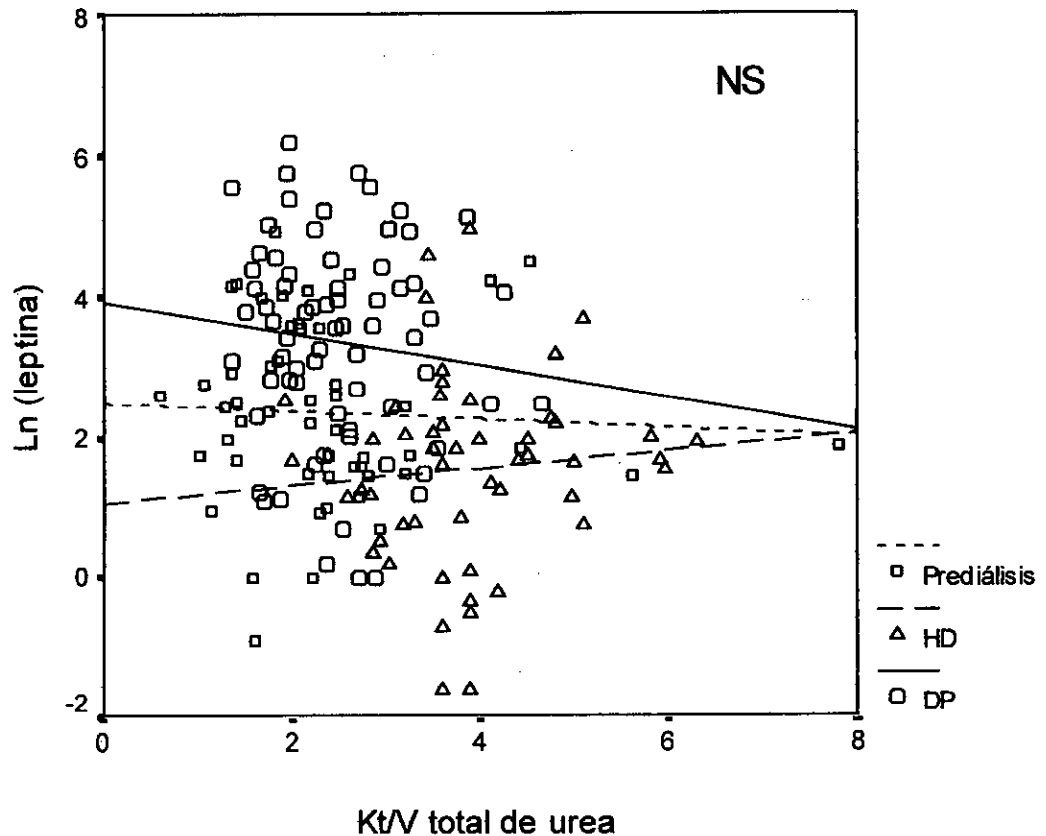
Aclaramiento renal medio: media de aclaramiento renal de urea y creatinina; aclaramiento semanal de creatinina: suma de aclaramiento semanal de creatinina por diálisis y renal (60%), sólo en los pacientes en DP; Kt/V semanal total: Kt/V de urea semanal incluyendo Kt/V por diálisis y renal (en PRE equivale a Kt/V renal semanal).

Los resultados indican correlación entre leptina y las variables presentadas, para cada grupo de estudio (Coeficiente de Spearman).

No se encontró correlación entre leptinemia y adecuación de diálisis, valorada mediante Kt/V de urea en los pacientes sometidos a Hemodiálisis, y Kt/V de urea y aclaramiento semanal de creatinina en los pacientes en Diálisis Peritoneal (figura 7).

Usando un método multivariante ni la función renal estimada por aclaramiento medio ni la adecuación de diálisis valorada por Kt/V se asociaron independientemente con la leptina sérica.

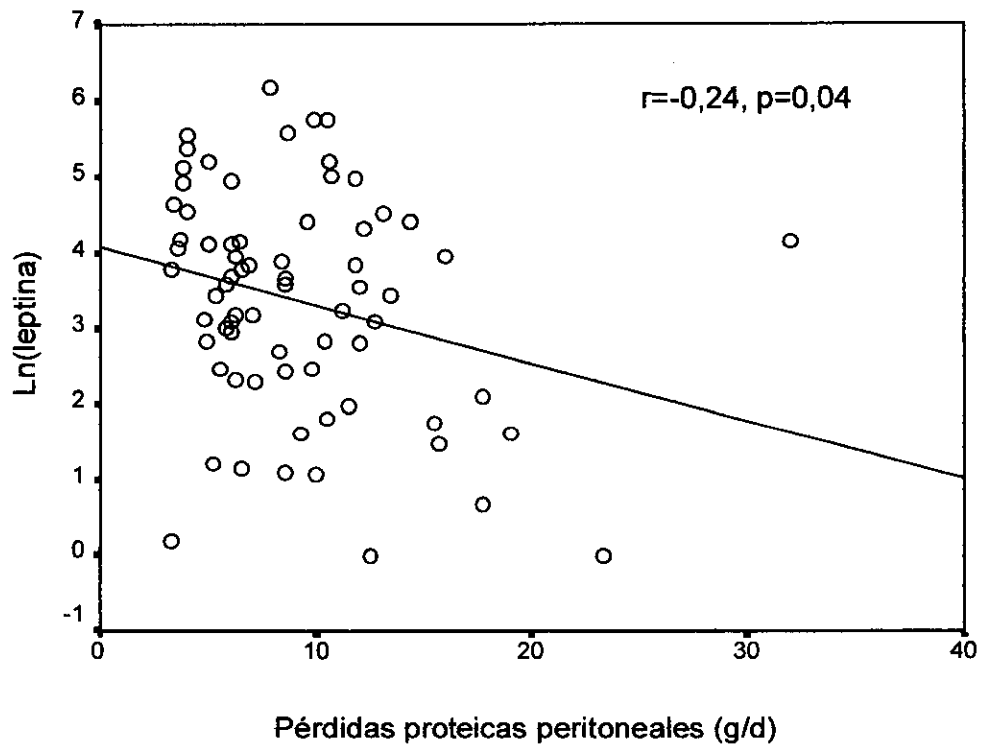
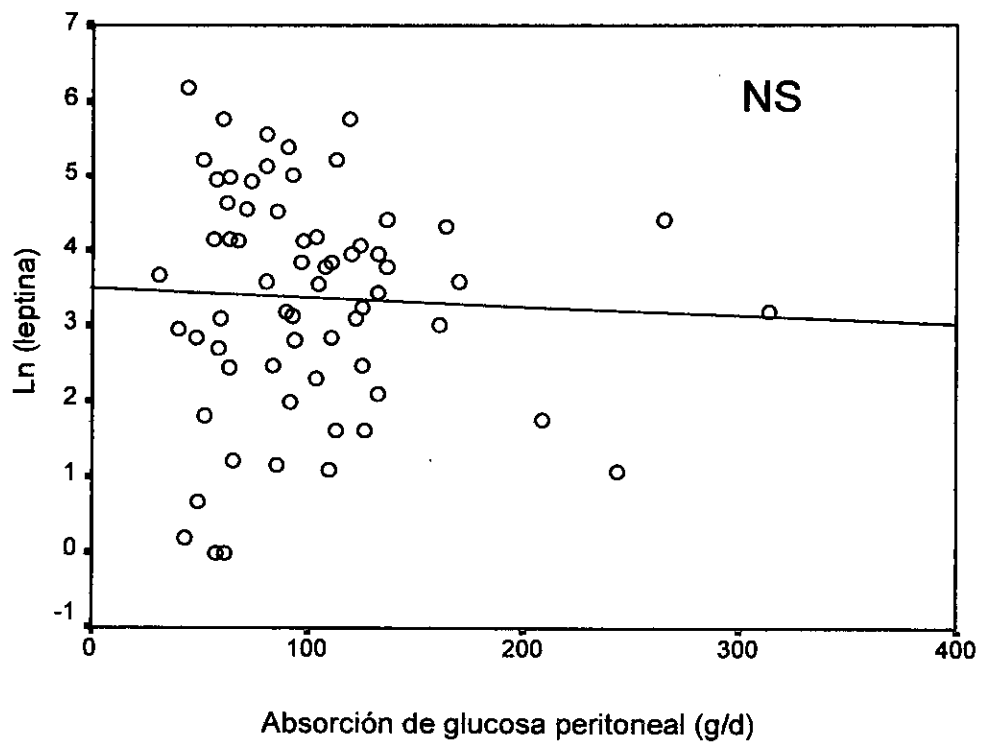
Figura 7. Correlación leptina-adequación



2.4. CORRELACION ENTRE LEPTINA Y PERDIDAS PROTEICAS PERITONEALES Y RENALES

En los pacientes en Diálisis Peritoneal, el análisis univariante mostró una correlación entre las pérdidas proteicas peritoneales y la leptinemia, disminuyendo ésta a medida que aumentaban las pérdidas proteicas (figura 8). Después de controlar para sexo e índice de masa corporal se confirmó una correlación negativa débil pero significativa ($B=-0,022$; IC $-0,041/-0,002$).

No se comprobó relación, sin embargo, con la absorción peritoneal de glucosa (figura 9) ni con la proteinuria en ninguno de los modos de tratamiento.

Figura 8. Correlación leptina-pérdidas proteicas peritoneales**Figura 9.** Correlación leptina-absorción peritoneal de glucosa

3. CORRELACION ENTRE LEPTINA Y EJE GH-IGF

La hormona del crecimiento mostró una correlación significativa con la leptinemia en los pacientes tratados con DP, mostrándose niveles de GH más altos al disminuir la leptinemia (figura 10). El IGF-I se correlacionó significativamente con la leptina en los pacientes sometidos a tratamiento con diálisis, bien DP o HD (figura 11). No se encontró correlación entre leptinemia e IGFBP-3.

Los niveles de GH no se asociaron de forma independiente con los niveles de leptina, después de controlar para sexo e IMC. Esto sucedió tanto para el grupo total como para las tres modalidades de tratamiento por separado. Los niveles de IGF-I se correlacionaron con la leptinemia en el grupo total, después de corregir para sexo e IMC. Sin embargo, la generación de términos de interacción mostró que la relación era sostenida por los pacientes en DP, existiendo una pobre correlación entre leptina e IGF-I en los otros dos grupos. Después de controlar para el modo de tratamiento, los niveles de IGF-I permanecieron asociados de forma independiente con los niveles de leptina sólo cuando se compararon los pacientes en DP con los pacientes en HD, pero no cuando fueron comparados con los pacientes en pre, o éstos con los de HD.

La relación fisiológica entre leptina e IGF-I no está aclarada completamente hasta el momento, por lo que consideramos la posibilidad de que la leptina pudiera regular primariamente la secreción de IGF-I, y que la relación inversa representase un mecanismo de feed-back. La regresión múltiple mostró que los niveles de IGF-I se predecían de forma independiente por leptina (B=59,1; IC 28,6/89,5, p=0,0002), prealbúmina (B= 3,6; IC 1,1-6,1; p=0,005), y edad (B=-2,37; IC, -1,00/-3,75; p=0,0002). Por el contrario, el modelo no identificó factores como bicarbonato sérico, insulina, GH e IMC como predictores de los niveles de IGF-I. Este patrón fue verdad para el grupo completo y también para pacientes en DP y HD por separado, mientras para los

pacientes del grupo prediálisis la leptina no alcanzó significación estadística como predictor de niveles de IGF-I ($B = 2,95$; IC, $-12,6/71,5$; $p = 0,11$).

4. CORRELACION ENTRE LEPTINA Y PARAMETROS NUTRICIONALES

Con respecto a los marcadores nutricionales, la leptina mostró una buena correlación con marcadores de masa grasa, como el índice de masa corporal (figura 2). También se demostró una correlación positiva con distintos parámetros antropométricos. En los pacientes tratados con diálisis la leptinemia se incrementaba con el aumento del percentil de la circunferencia muscular del brazo medio (figura 12). En el caso del pliegue tricípital (indicador de contenido adiposo corporal) la correlación positiva con la leptina estaba presente en todos los pacientes, independientemente de la modalidad de tratamiento (figura 13).

Por otra parte, la leptinemia mostró una correlación pobre con los marcadores de malnutrición proteica. Sólo en los pacientes en prediálisis existió correlación positiva entre leptina y proteínas totales, prealbúmina (figura 14), transferrina (figura 15) y colesterol (tabla 4). No se comprobó correlación con otros marcadores bioquímicos de malnutrición como albúmina (figura 16), linfocitos, urea, creatinina (tabla 4) o hemoglobina (figura 17).

La ingesta proteica estimada mediante ANPn no se correlacionó con la leptinemia en ningún grupo (figura 18, tabla 4).

Se demostró una correlación entre leptina y valoración global subjetiva en todos los pacientes, presentando mayores niveles de leptina los pacientes con estado nutricional normal o con malnutrición leve-moderada, al compararlos con los que presentaban malnutrición severa (figura 19).

Figura 10. Correlación leptina-GH

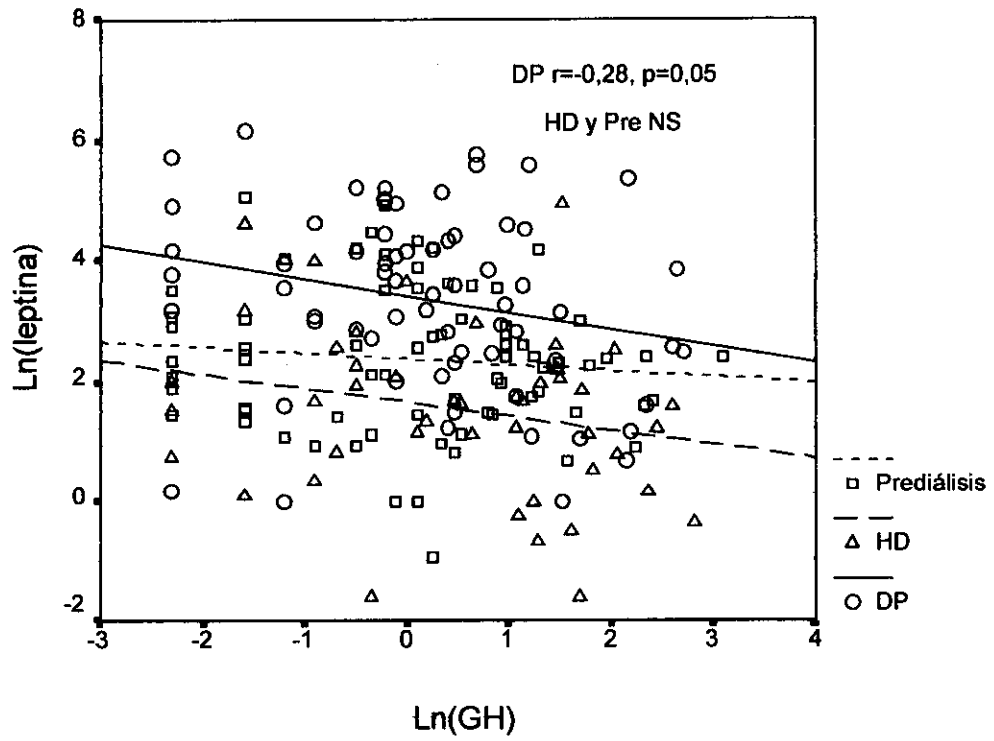


Figura 11. Correlación leptina-IGF-I

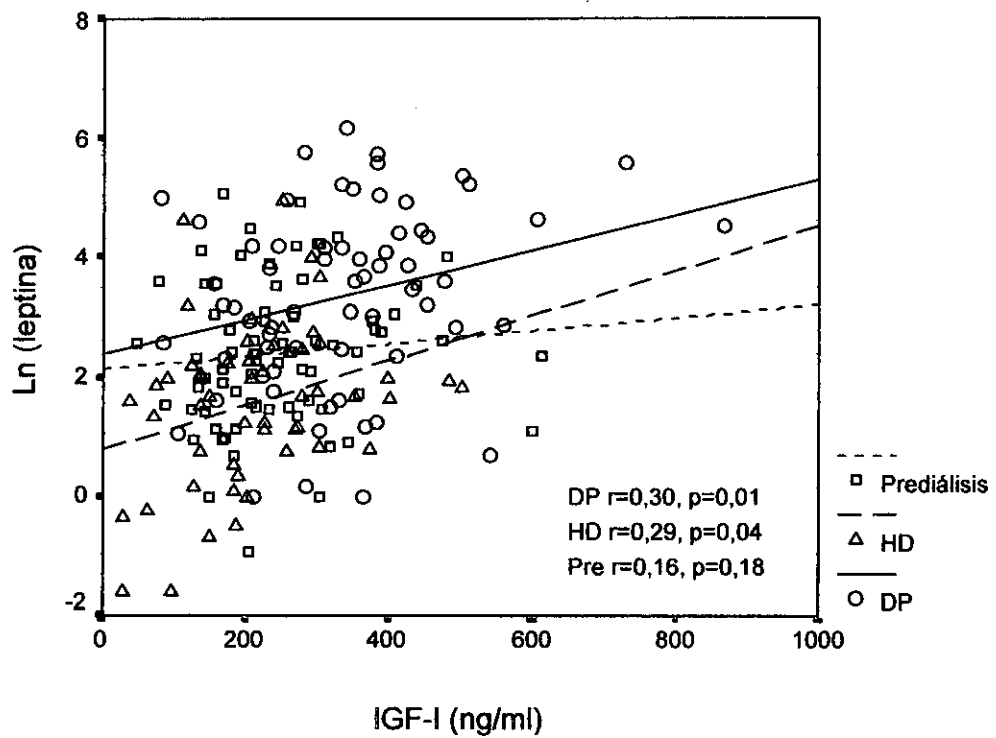


Figura 12. Correlación leptina-CMBM (percentil)

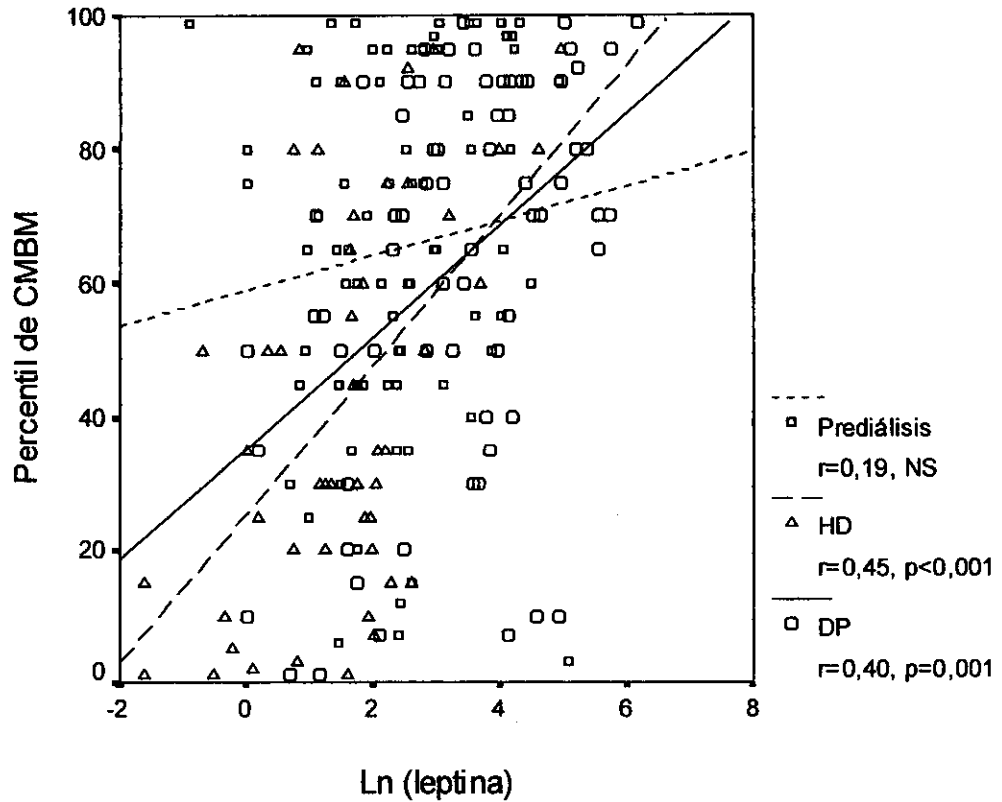


Figura 13. Correlación leptina-percentil de pliegue tricéptal

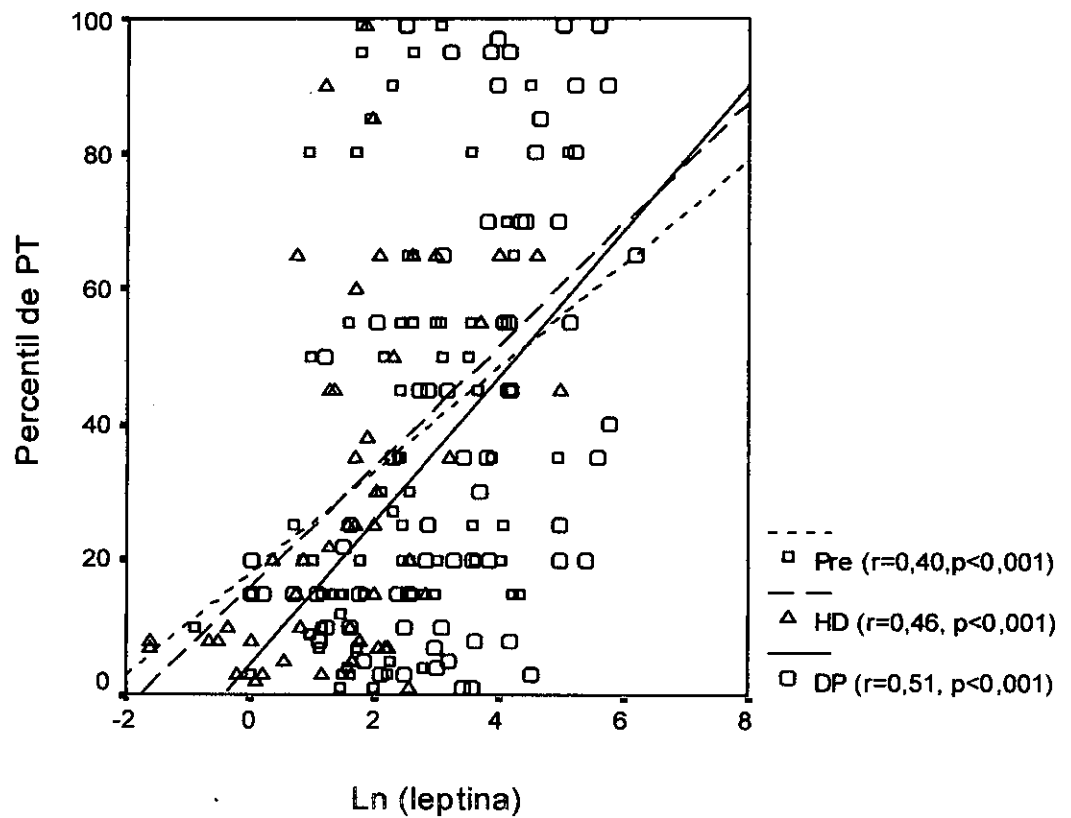


Figura 14. Correlación leptina-prealbúmina

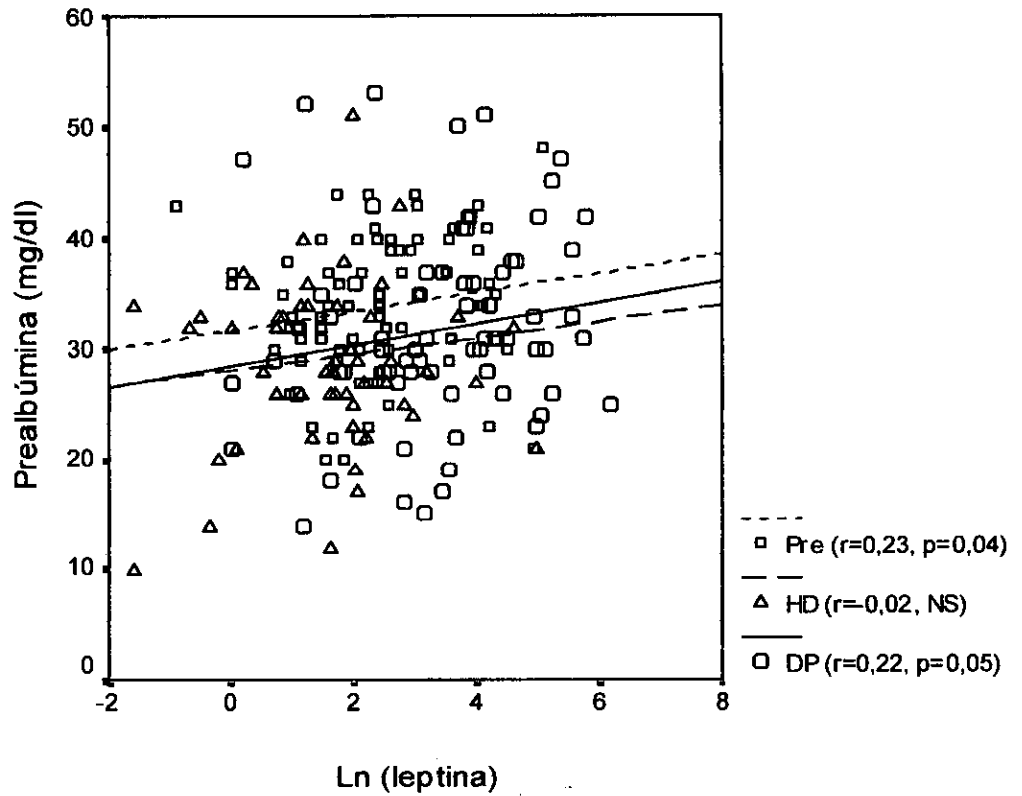


Figura 15. Correlación leptina-transferrina

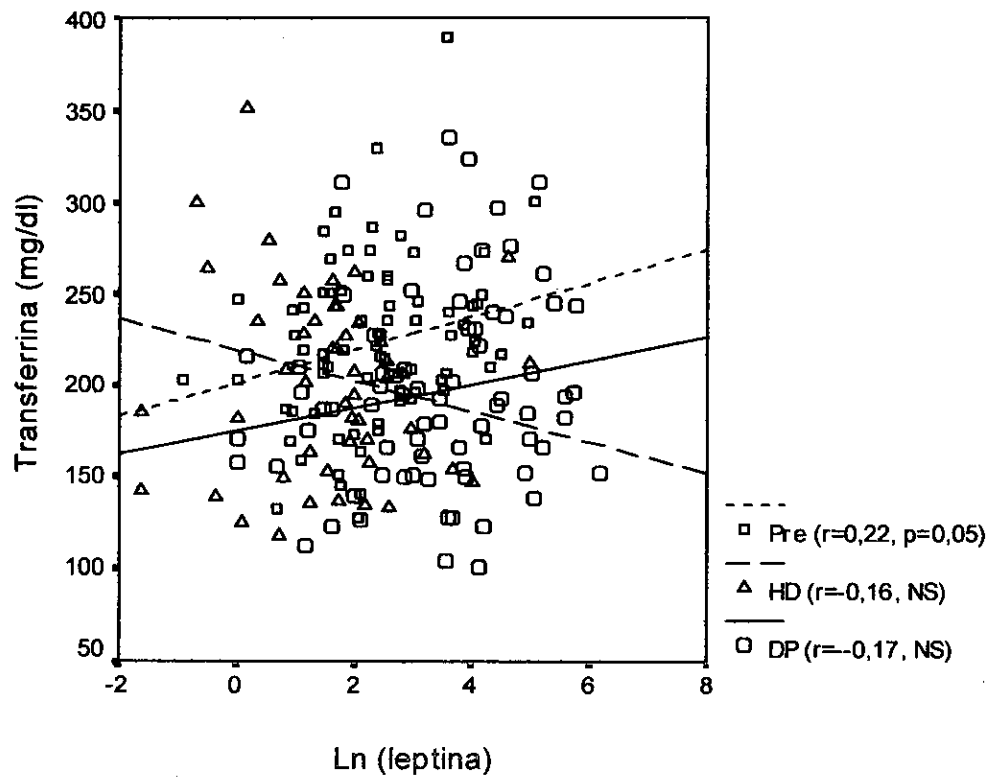


Figura 16. Correlación leptina-albúmina

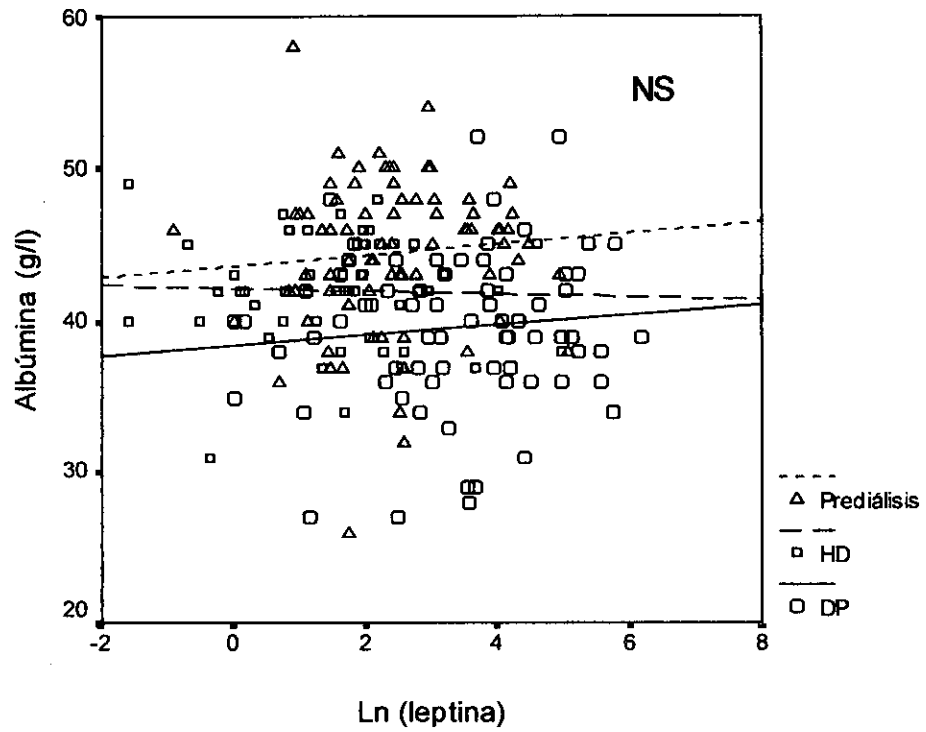


Figura 17. Correlación leptina-hemoglobina

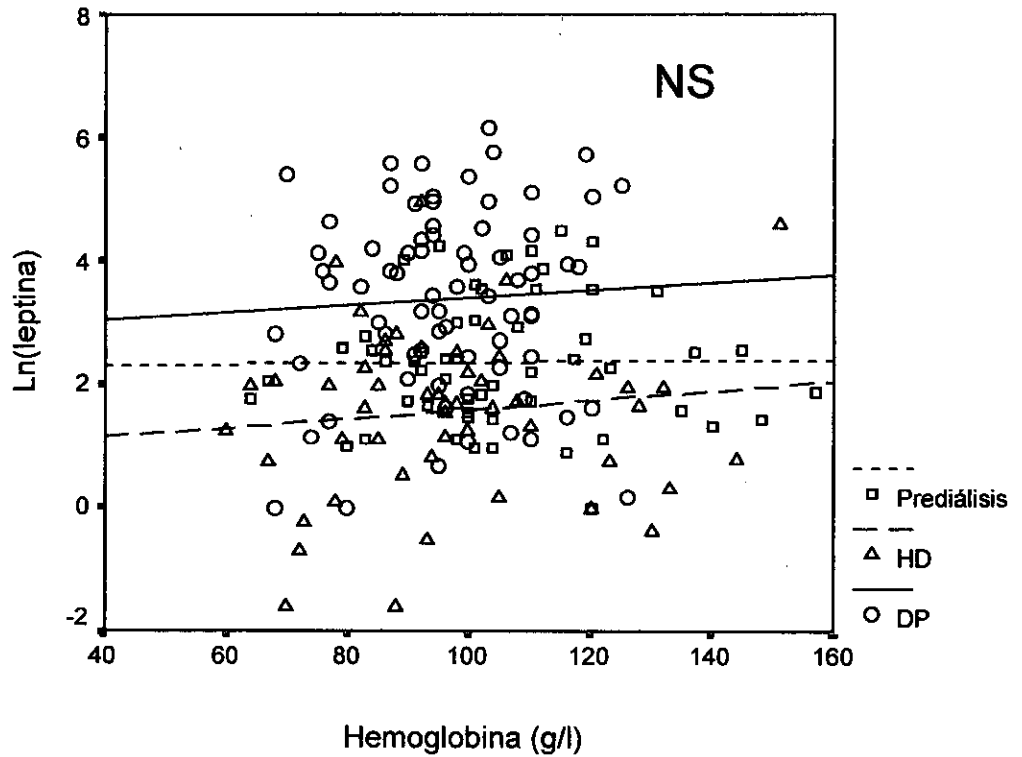


Figura 18. Correlación leptina-ingesta proteica

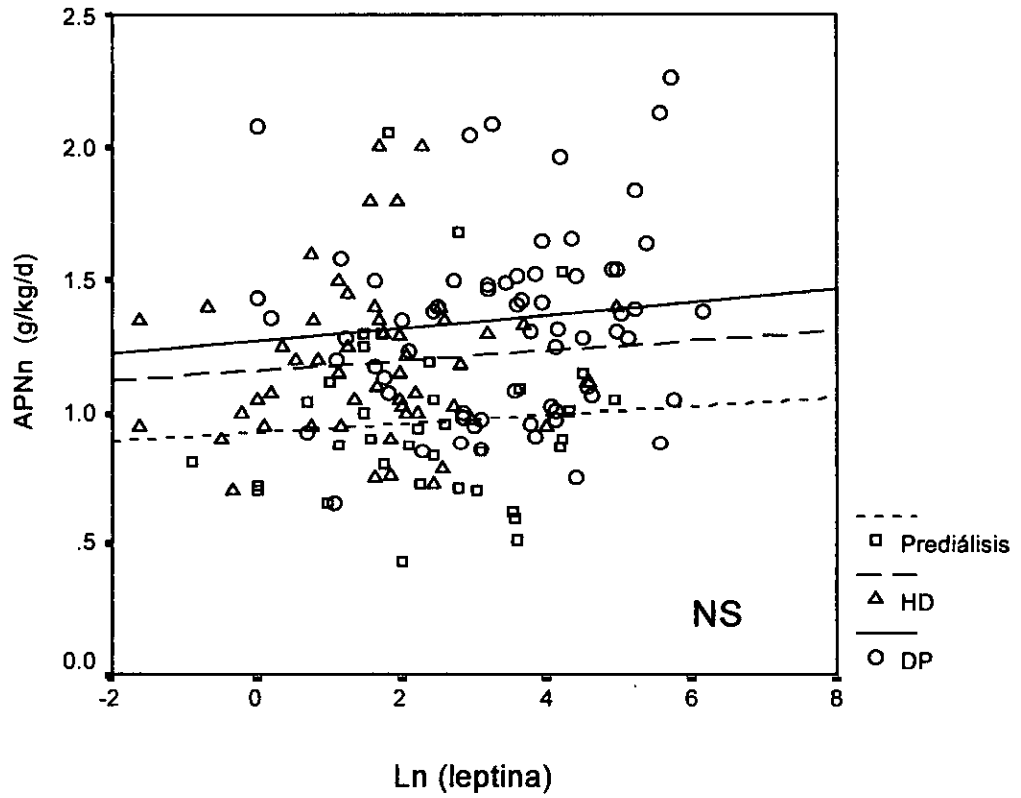
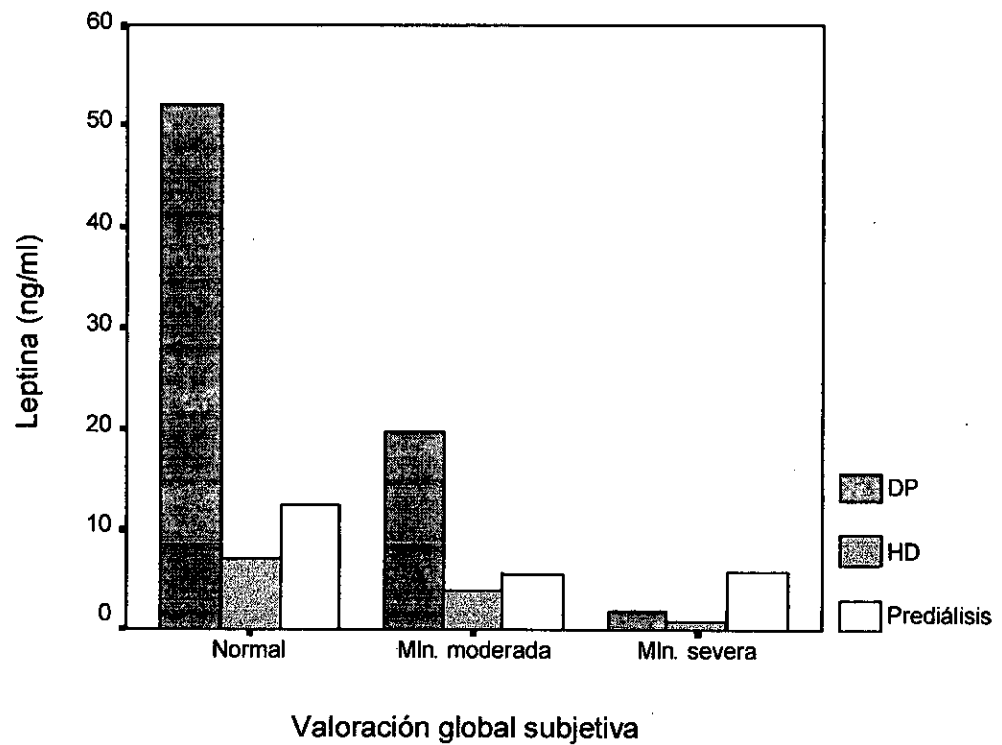


Figura 19. Correlación leptina-valoración global subjetiva



La leptinemia y la hormona paratiroidea no mostraron correlación (figura 20).

La leptina mostró una pobre correlación ajustada con los marcadores de malnutrición proteica (tabla 10). Se observó una tendencia clara hacia una correlación positiva entre leptina y la presencia de depósitos proteicos bien preservados, estimados por los marcadores analizados, fundamentalmente prealbúmina, transferrina, IGF-I y CMBM. En todos los grupos se encontró una fuerte correlación positiva entre la valoración global subjetiva y la leptinemia.

Se realizó un nuevo análisis incluyendo el IMC en el modelo matemático. Esto no influyó en los resultados de forma cualitativa (tabla 11), pero disminuyó la intensidad de la correlación positiva entre la leptina y los marcadores de depósitos proteicos del organismo

Figura 20. Correlación leptina-PTH

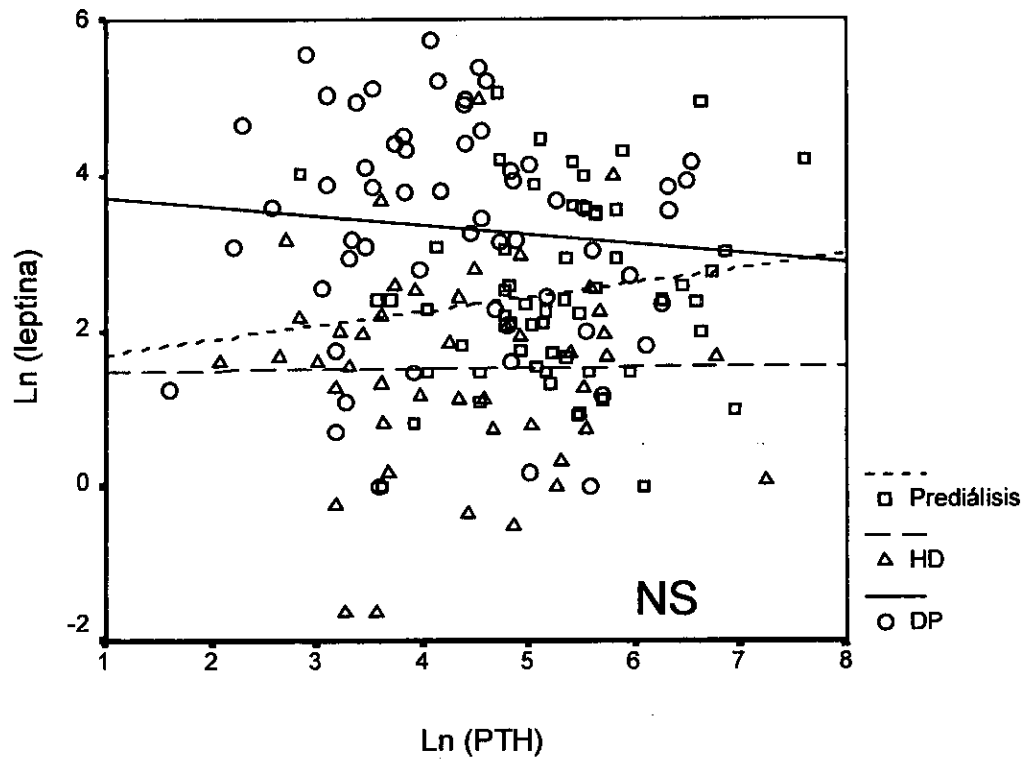


Tabla 10
Correlación ajustada entre leptina y los marcadores de
malnutrición proteica

	DP	HD	PRE
Albúmina	-0,33 (-0,92, 0,87)	0,13 (-0,65, 0,93)	-0,20 (-1,85, 1,45)
Prealbúmina	0,08 (-1,55, 1,70)	0,02 (-1,42, 1,47)	2,17 (0,82, 3,53)***
Transferrina	7,14 (-1,83, 16,12)	-9,24 (-22,98, 4,51)	10,51 (1,24, 19,79)*
IGF-I	5,73 (-25,77, 37,24)	26,77 (5,15, 48,39)**	30,83 (8,98, 52,69)***
ANPn	-0,02 (-0,11, 0,08)	0,03 (-0,03, 0,09)	0,01 (-0,07, 0,09)
CMBM (percentil)	6,70 (0,41, 12,98)*	11,65 (6,60, 16,70)***	2,49 (-3,12, 8,10)
Valoración global subjetiva	0,23 (0,13, 0,33)***	0,24 (0,11, 0,38)***	0,15 (0,04, 0,25)**

Análisis de regresión múltiple. Se muestra la correlación ajustada entre el logaritmo natural de la leptina y las variables señaladas. No se incluye el IMC como una variable de control. Entre paréntesis, el intervalo de confianza del 95%

DP: Diálisis Peritoneal; HD: Hemodiálisis; PRE: Prediálisis.

ANPn: aparición de nitrógeno proteico normalizado. CMBM: Circunferencia muscular del brazo medio. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Los otros coeficientes no son significativos.

Tabla 11
Correlación de leptina y marcadores de malnutrición proteica, ajustados para el índice de masa corporal

	DP	HD	PRE
Albúmina	-0,45 (-1,50, 0,61)	-0,13 (-1,86, 1,11)	-0,50 (-2,63, 1,62)
Prealbúmina	0,50 (-1,50, 2,51)	0,09 (-1,80, 1,99)	1,77 (0,17, 3,36)*
Transferrina	0,51 (-10,74, 11,77)	-10,13 (-27,00, 6,72)	10,06 (-0,91, 21,04)
IGF-I	9,04 (-29,22, 47,30)	30,88 (4,91, 56,85)*	28,87 (3,07, 54,67)*
ANPn	0,05 (-0,08, 0,17)	0,03 (-0,06, 0,11)	0,03 (-0,07, 0,13)
CMBM (percentil)	-2,82 (-10,31, 4,67)	7,24 (0,90, 13,57)*	-1,80 (-7,80, 4,19)
Valoración global subjetiva	0,18 (0,05, 0,30)**	0,05 (-0,10, 0,19)	0,05 (-0,06, 0,15)

Análisis de regresión múltiple. Se muestra la correlación entre el logaritmo natural de leptina y las variables presentadas. El IMC se incluyó en todos los casos como una variable de control. Entre paréntesis, el intervalo de confianza del 95%.

DP: Diálisis Peritoneal; HD: Hemodiálisis; PRE: Prediálisis.

ANPn: aparición de nitrógeno proteico normalizado. CMBM: Circunferencia muscular del brazo medio.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Los otros coeficientes no son significativos.

5. ESTUDIO NUTRICIONAL COMPARATIVO

La población total presentó como media un IMC normal (26 kg/m²; amplitud 16,7-40,6). Una minoría, en torno al 10%, presentaba un IMC sugestivo de malnutrición, por debajo de 21, y el 46% tenía IMC superior a 26 (figura 21). El percentil medio de la CMBM fue de 61 en la población total. En menos del 10% se objetivó deplección severa de la CMBM (percentil inferior a 10), y en torno al 25% se encontraba por encima del percentil 90 (figura 22).

El 20% de los pacientes se encontraban por debajo del percentil 10 del PT, indicando una deplección de depósitos grasos importante (figura 23).

La albuminemia es uno de los marcadores nutricionales más frecuentemente estudiados en la literatura. En la población analizada, globalmente, los niveles de albúmina eran normales, con media de 41,6 g/l (amplitud 23-58). Sólo en el 8,6% de los pacientes se objetivaron niveles inferiores a 3,5 g/l. Los niveles plasmáticos de prealbúmina en el grupo total fueron de 31,9 mg/dl (amplitud 10-63), y de transferrina 208,1 mg/dl (amplitud 92-471), considerados dentro de la normalidad. El 17,5% de la población tenía niveles de prealbúmina por debajo de 25 mg/dl, y el 13% transferrinemia inferior a 150 mg/dl, y el 44% inferior a 200 mg/dl. El colesterol total fue de 208 mg/dl (amplitud 77-440). Los niveles de IGF-I en la población total fueron de 261,9 ± 124,9 ng/ml (amplitud 29-867).

La ingesta proteica estimada mediante ANPn fue en la población total de 1,2 g/kg/día (amplitud 0,4-2,9), que está por encima de los valores sugestivos de malnutrición.

Según la valoración global subjetiva, que es probablemente el indicador nutricional aislado más útil en la población con IRC, el 64% de la población total presentaba un estado nutricional normal, señalándose en el 6% de los pacientes malnutrición severa, y en el 30% malnutrición moderada.

Figura 21. Distribución de IMC. Todos los pacientes

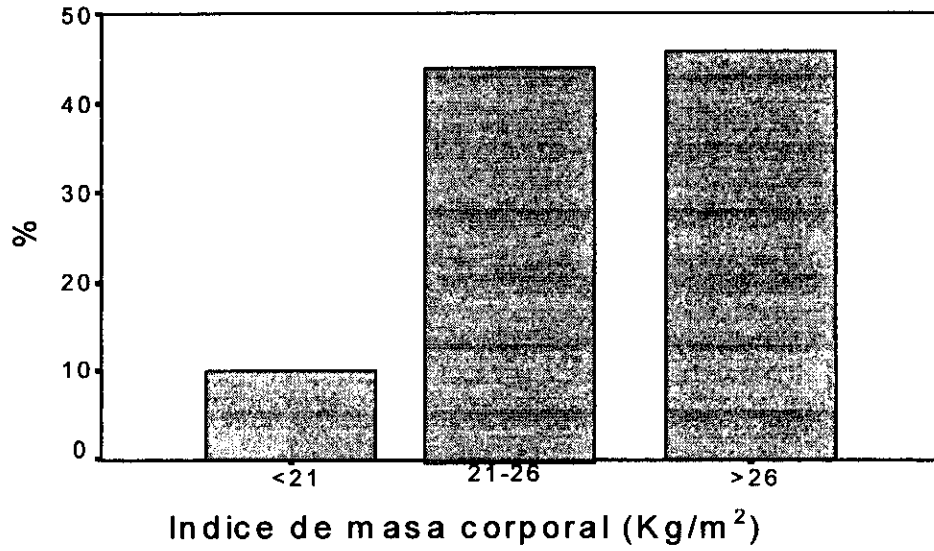
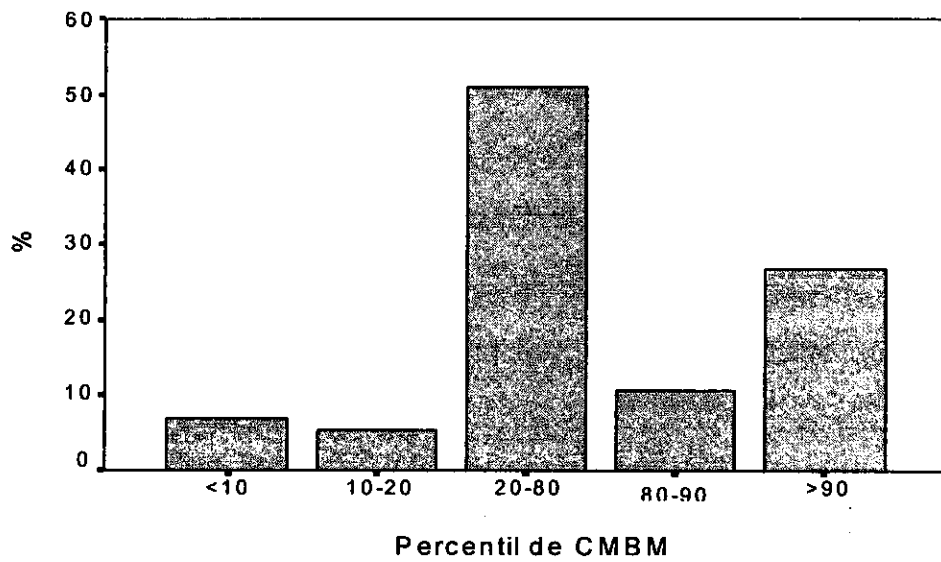


Figura 22. Distribución de CMBM (percentil). Todos los pacientes



5.1. ANALISIS UNIVARIANTE

En las tablas 12 y 13 se muestran los marcadores nutricionales de manera comparativa en los tres grupos.

Los pacientes en DP y prediálisis tenían un IMC similar, y superior al de los pacientes en HD (tabla 12). El porcentaje de pacientes con IMC bajo, sugestivo de malnutrición, también era más elevado en HD, grupo en el que el 19% de los pacientes presentaba IMC inferior a 21 kg/m², frente al 7% de pacientes en DP y 8% de pacientes en prediálisis (figura 24).

La misma tendencia se observó en la CMBM, y los pacientes en HD se encontraban en un percentil más bajo que los pacientes de los otros grupos. El 23% de los pacientes en HD se encontraban por debajo del percentil 20, frente al 10% en los pacientes en DP y 8% en prediálisis (figura 25). Para el PT no se demostraron diferencias significativas entre grupos, si bien parecía existir una tendencia a mostrar un PT inferior los pacientes en HD (en torno al 30% se situaba por debajo del percentil 10, frente al 18% en DP y 16% en PRE) (figura 26).

Los pacientes en prediálisis presentaban niveles de albúmina plasmática superiores a los pacientes de los otros dos grupos. Los pacientes en DP fueron los que mostraron albuminemia más baja, significativamente inferior a los pacientes en prediálisis y HD (tabla 12). Los pacientes con albúmina inferior a 3,5 g/dl oscilaron entre el 7 y 15%, según la modalidad de tratamiento (figura 27).

De entre los otros parámetros bioquímicos estudiados destaca que los niveles de prealbúmina eran inferiores en los pacientes en HD con respecto a los pacientes en prediálisis (figura 28). Los niveles de transferrina plasmática eran superiores en los pacientes en prediálisis con respecto a DP, y en torno al 17% de los pacientes en diálisis presentaban niveles inferiores a 150 mg/dl, frente al 6% de pacientes en prediálisis.

Figura 23. Distribución del PT (percentil). Todos los pacientes

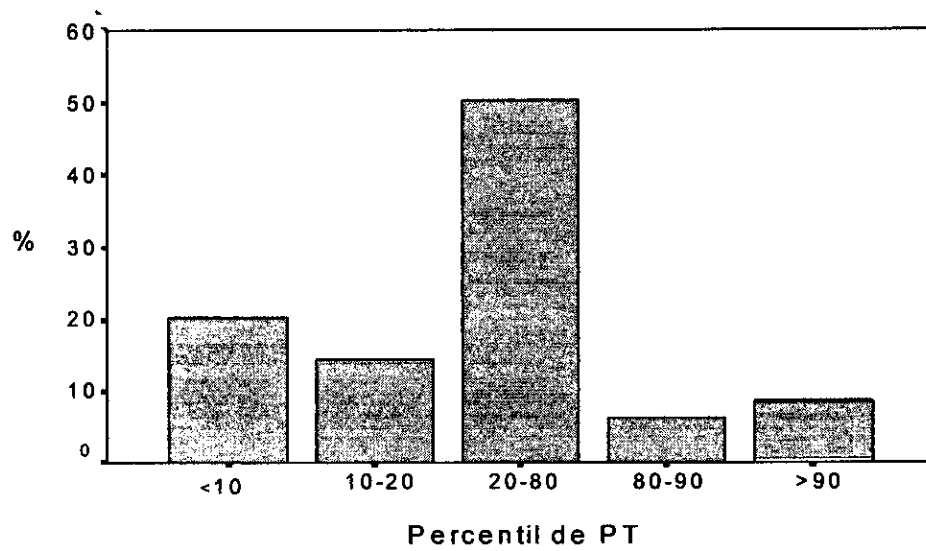


Figura 24. Distribución de IMC según tipo de tratamiento

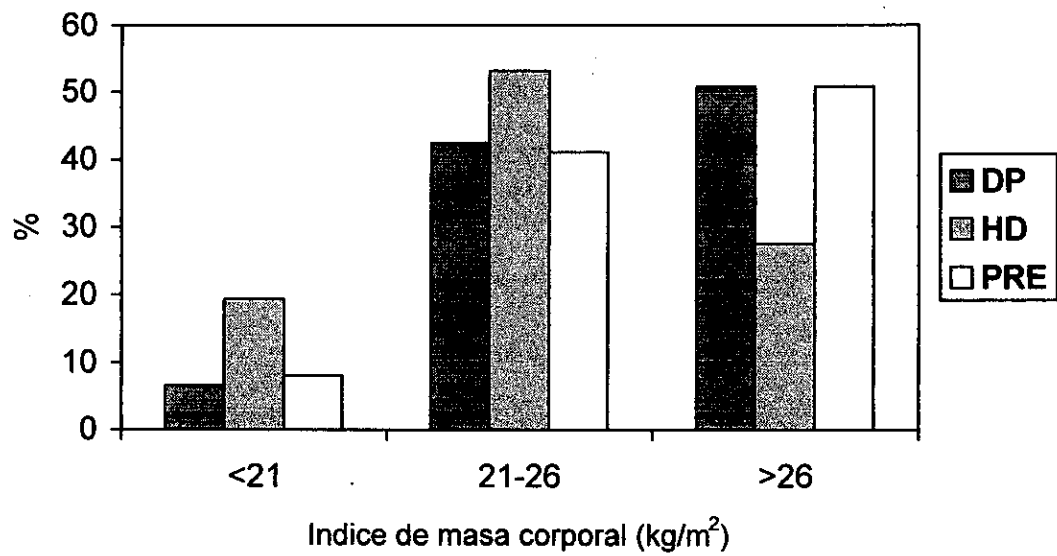


Tabla 12
Marcadores nutricionales. Estadística univariante

	DP	HD	PRE	p
Peso (kg)	67±13 (Rango: 43-103)	64±12 (Rango:41-88)	70±14 (Rango:45-123)	κ 0,03
IMC (kg/m ²)	26,1±4,3 (16,7-37,5)	23,8±3,4 (17,6-32,7)	26,9±4,3 (18,4-40,6)	α 0,01 κ 0,000
CB (cm)	27,1±3,5 (16-35)	24,8±3,2 (18-32)	27,4±3,2 (22-37)	α 0,001 κ 0,000
CMBM (cm)	23,6±9,2 (12,2-27)	21,3±3 (15,3-28,2)	23,3±3,2 (14,9-33,4)	NS
CMBM (percentil)	63,2±29 (1-99)	42,4±30 (1-95)	65,1±27 (3-99)	α 0,001 κ 0,000
PT (mm)	14,9±12 (4-30)	11,1±5,3 (2-23,5)	13,1±6,1 (4-29)	NS
PT (percentil)	40,2±31,7 (1-99)	29,7±26,6 (1-99)	36,4±28,6 (1-99)	NS
Albúmina plasma (g/l)	39,5±5 (27-52)	42,0±3,5 (31-48)	44,5±5,1 (26-58)	α 0,018 β 0,000 κ 0,018
Proteínas totales (g/l)	67,3±6,5 (53-85)	68,6±5,3 (56-82)	70,1±6,5 (47-81)	β 0,02
Prealbúmina (mg/dl)	31,8±8,7 (14-53)	29,3±8,9 (10-63)	33,8±6,4 (20-48)	κ 0,008
Transferrina plasma (mg/dl)	196,4±53,8 (101-335)	206,1±62,2 (118-471)	222,9±45 (128-389)	β 0,01

DP: Diálisis Peritoneal; HD: Hemodiálisis; PRE: Prediálisis.

IMC: índice de masa corporal; CB circunferencia del brazo medio; CMBM: circunferencia muscular del brazo medio; PT: pliegue tricipital; VGS: valoración global subjetiva, A: normal, B: malnutrición moderada; C: malnutrición severa.

α: DP vs HD; β: DP vs PRE; κ: HD vs PRE.

Las variables numéricas se expresan como media ± desviación estándar y (amplitud). La comparación es mediante χ^2 , Kruskal Wallis, y test de Mann-Whitney

Tabla 13
Marcadores nutricionales. Univariante

	DP	HD	PRE	p
Colesterol (mg/dl)	212±54 (91-336)	181±56 (77-440)	212±51 (121-343)	α 0,007 κ 0,007
Triglicéridos plasma (mg/dl)	171,6±92 (28-488)	146,6±89 (44-413)	147,4±89,5 (29-520)	NS
Urea plasma (mg/dl)	158,6±44 (56-263)	169,5±41 (92-250)	196,4±68 (54-350)	β 0,000 κ 0,023
Creatinina plasma (mg/dl)	8,5±2,8 (2,9-14,3)	8,8±1,9 (4,6-12,7)	5,4±2,2 (1,4-12)	β 0,000 κ 0,000
Linfocitos totales en sangre	1602±679 (570-4150)	1406±490 (290-2480)	1610±614 (409-3448)	NS
Bicarbonato plasma (mEq/l)	25,3±3,9 (17-38)	23,6±3,1 (18-32)	23,5±4,0 (15-32)	β 0,029
Hematocrito (%)	29,3±4,7 (17-42)	31,1±7,0 (19-54)	32,1±5,9 (19-47)	β 0,014
Hemoglobina (g/l)	96,6±13,8 (68-126)	96,8±20,7 (60-151)	105,6±19,4 (64-157)	β 0,02 κ 0,04
Estado nutricional según VGS (%)				NS
A	60,3	57,1	67,9	
B	32,9	30,6	30,8	
C	6,8	12,2	1,3	
ANPn (g/kg/día)	1,35±0,4 (0,65-2,89)	1,19±0,3 (0,70-2,0)	0,97±0,3 (0,43-2,05)	α 0,04 β 0,000 κ 0,016

DP: Diálisis Peritoneal; HD: Hemodiálisis; PRE: Prediálisis.

IMC: índice de masa corporal; CB circunferencia del brazo medio; CMBM: circunferencia muscular del brazo medio; PT: pliegue tricipital; VGS: valoración global subjetiva, A: normal, B: malnutrición moderada; C: malnutrición severa.

α: DP vs HD; β: DP vs PRE; κ: HD vs PRE.

Las variables numéricas se expresan como media ± desviación estándar y (amplitud). La comparación es mediante χ^2 , Kruskal Wallis, y test de Mann-Whitney.

Figura 25. Distribución de CMBM (percentil) según tipo de tratamiento

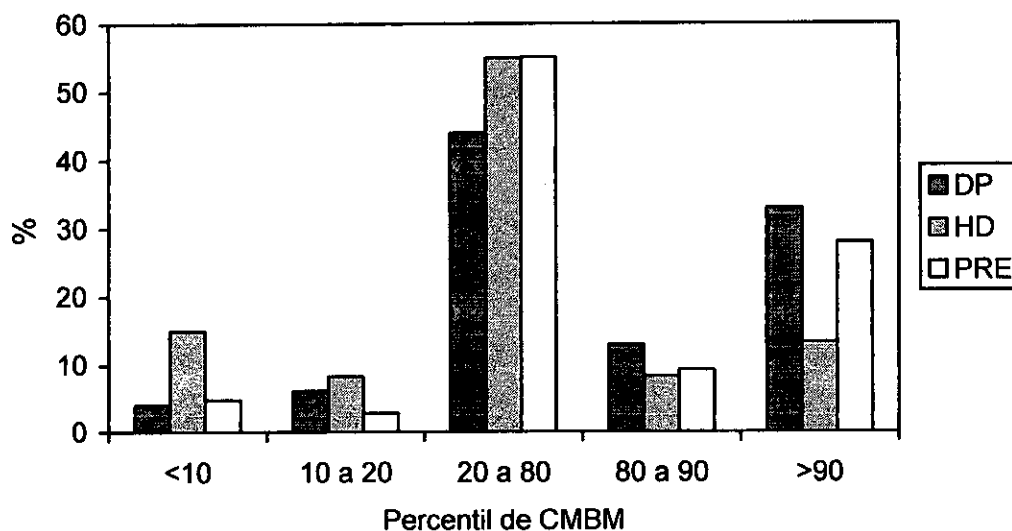


Figura 26. Distribución de PT (percentil) según tipo de tratamiento

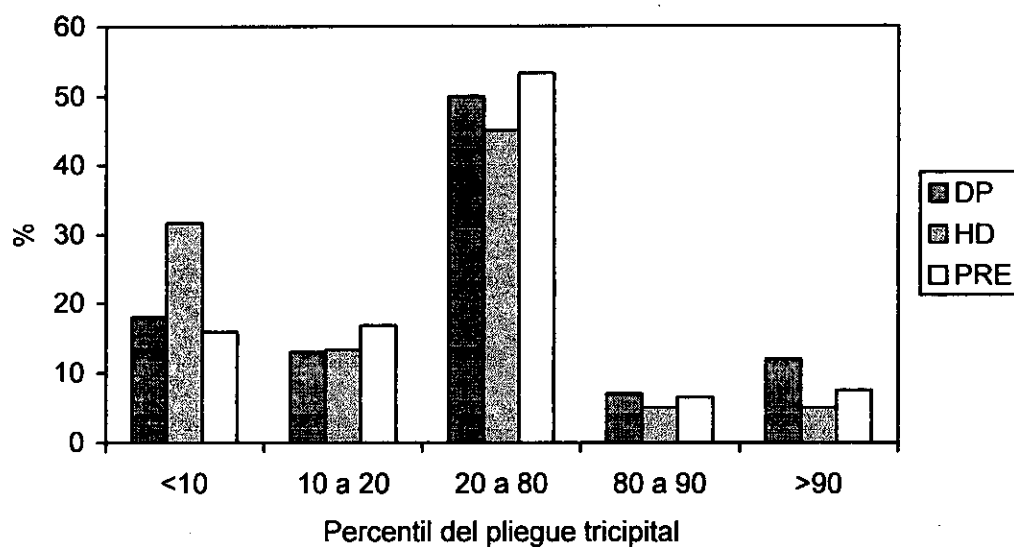


Figura 27. Distribución de albuminemia según tipo de tratamiento

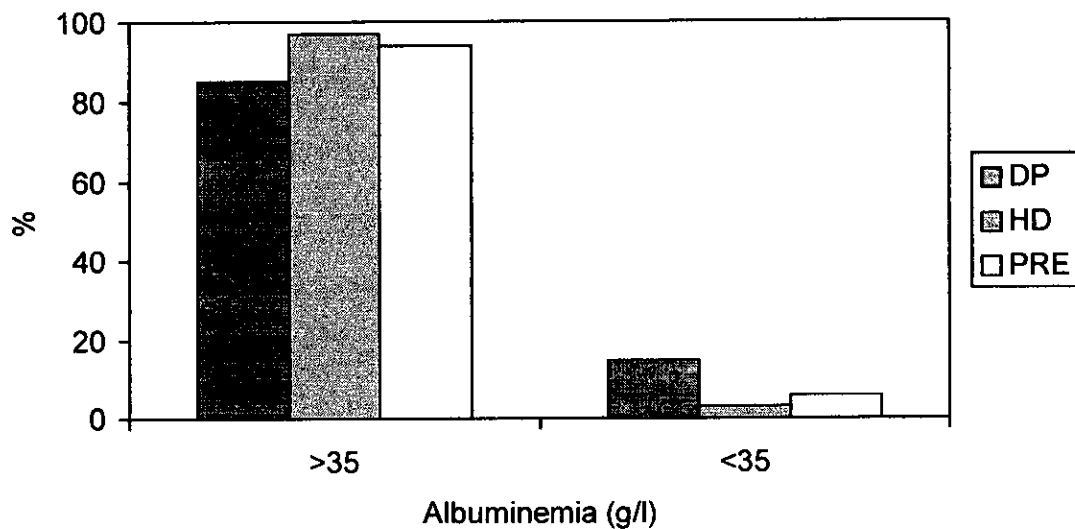
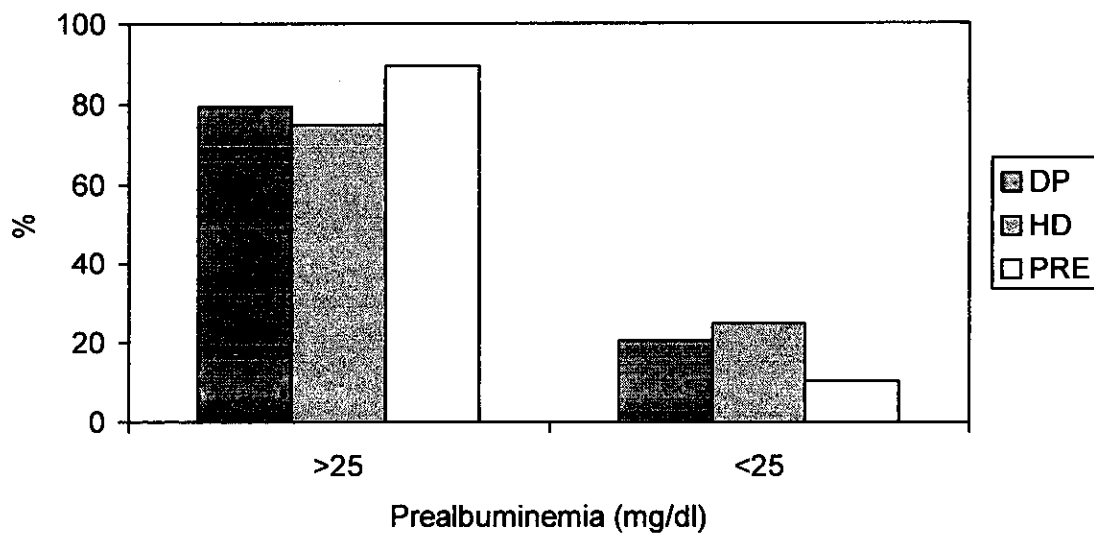


Figura 28. Distribución de prealbuminemia según tipo de tratamiento



Los niveles plasmáticos de colesterol fueron inferiores en los pacientes en HD que en los pacientes en DP o prediálisis, pero con valores medios no sugestivos de malnutrición. Los niveles de IGF-I fueron superiores en los pacientes en DP frente a los pacientes en HD y prediálisis (tabla 2).

La ingesta proteica estimada mediante la ANPn fue significativamente más alta en los pacientes que recibían tratamiento dialítico que en los que eran tratados de forma conservadora (tabla 13). Resultó también significativamente superior en los pacientes tratados con DP frente a los tratados con HD. En los pacientes que se dializaban, en torno al 9% tenían una ANPn inferior a 0,8 g/kg/día, y se vio una tendencia de los pacientes en DP a presentar más frecuentemente cifras de ANPn más elevadas, con un 43% de pacientes que alcanzaban ingestas proteicas por encima de 1,4 g/kg/día (figura 29). Por el contrario, los pacientes en prediálisis con un ANPn inferior a 0,8 suponía el 35%, estando la mayoría por debajo de 1 g/kg/día (69%).

No se objetivaron diferencias significativas en el estado nutricional estimado por VGS en las diferentes formas de tratamiento de la IRC (figura 30).

5.2. ANALISIS MULTIVARIANTE

El estudio comparativo del estado nutricional en los distintos modos de tratamiento de la IRC se realizó también sobre base multivariante, comparando las formas de tratamiento de dos en dos.

Las variables dependientes analizadas fueron albúmina, prealbúmina, transferrina, IGF-I, CMBM (percentil), PT (percentil), ANPn, IMC y VGS (tablas 14-16). Como era de esperar, la edad, la diabetes, otras comorbilidades y sexo, fueron predictores del estado nutricional. En el análisis multivariante se confirmaron los

Figura 29. Distribución de ANPn según modalidad de diálisis

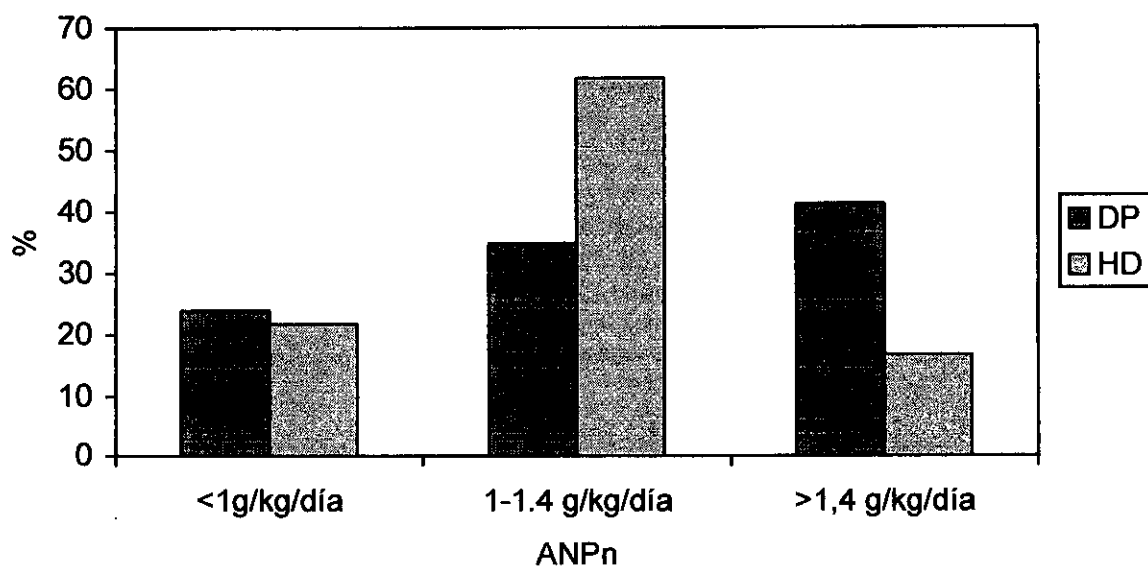
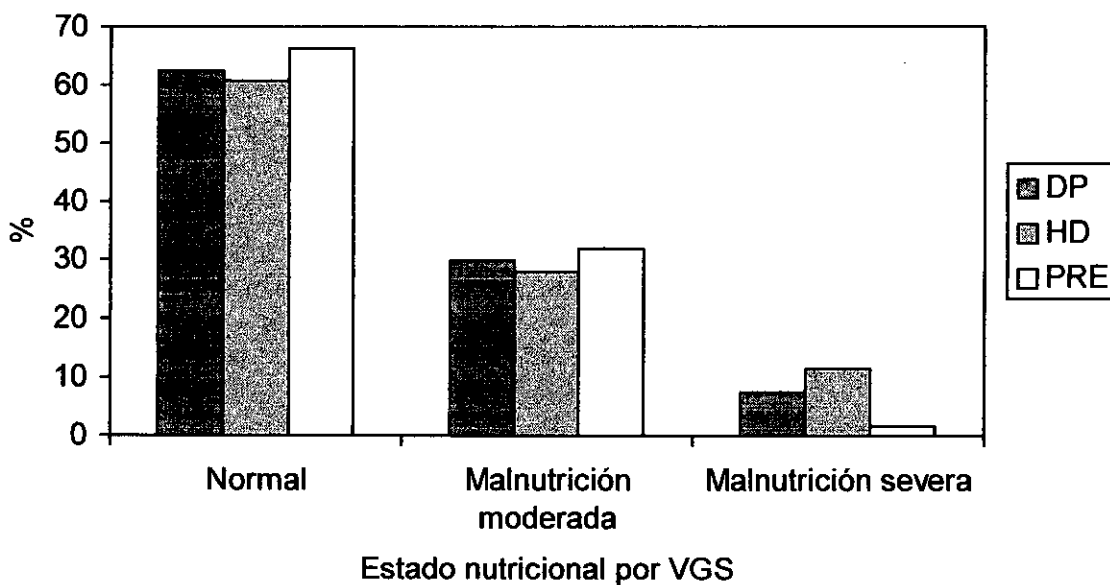


Figura 30. Valoración global subjetiva según forma de tratamiento



resultados del análisis univariante. Los pacientes en DP tenían un IMC superior a los pacientes en HD. Después de ajustar para edad, comorbilidades y sexo, no se comprobó la diferencia mostrada en el análisis univariante entre pacientes en HD y prediálisis.

Los pacientes en DP también presentaron una CMBM significativamente más alta que los pacientes en HD en el análisis multivariante, sin diferencias entre HD y prediálisis (presentes en el análisis univariante), y se reafirmó que venía condicionada por la edad y las comorbilidades.

La albuminemia se confirmó inferior en los pacientes en DP al compararlos con los pacientes en HD o prediálisis, tras ajustar para diabetes y edad (tablas 14 y 15) y en los pacientes tratados con HD también era inferior a los pacientes en prediálisis (tabla 15) después de ajustar para diabetes, edad y comorbilidades. La prealbúmina, independientemente de las comorbilidades, se demostró más elevada en los pacientes en DP que en los tratados con HD, sin hallar diferencias al comparar pacientes en DP o HD con pacientes en prediálisis, tras ajustar para sexo, comorbilidades y diabetes. La transferrina, aunque con una significación no muy elevada, fue superior en los pacientes en prediálisis frente a los pacientes en DP y HD, después de ajustar para la ferritina (tablas 15 y 16).

En el análisis de la ingesta proteica medida mediante APNn se confirmó una inferior ingesta en los pacientes en prediálisis comparativamente con los pacientes en programa de diálisis (tablas 15 y 16), lo que es coherente con las dietas prescritas habitualmente y lo reflejado en la literatura. La ingesta proteica fue similar en los pacientes en diálisis, independientemente de la modalidad.

Tabla 14

**Efecto ajustado de la modalidad de diálisis sobre
parámetros nutricionales.
Diálisis Peritoneal versus Hemodiálisis**

	B	IC 95% DE B	P	Variables de ajuste
Albúmina	2,05	0,65, 3,45	0,004	Edad, Diabetes
Prealbúmina	-3,99	-6,97, -1,01	0,009	Comorbilidades
Transferrina	2,27	-14,61, 19,1zf6	0,79	Ferritina
IGF-I	-138,25	-179,45 -97,04	0,0005	Comorbilidades
CMBM (percentil)	-18,28	-27,59, -8,98	0,0005	Sexo, comorbilidades
ANPn	-0,007	-0,21, 0,064	0,29	Sexo, función renal residual
PT (percentil)	-5,60	-15,25, 4,06	0,25	Sexo, edad, comorbilidades
Índice de masa corporal	-1,66	-2,84, -0,48	0,006	Edad, sexo
Valoración global subjetiva	0,07	-0,14, 0,28	0,52	Edad, comorbilidades

B: Coeficiente de regresión. IC 95%: Intervalo de confianza 95% de B. Variable dependiente: \log_{10} (leptina). Otras variables: variables con impacto sobre el modelo de regresión. Los valores negativos de B indican mayor valor en DP.

ANPn: aparición de nitrógeno ureico normalizada.

CMBM: Circunferencia muscular del brazo medio.

PT: pliegue tricípital.

IGF-I: factor de crecimiento insulín-like I (insulin-like growth factor).

Tabla 15

**Efecto ajustado de la modalidad de diálisis sobre
parámetros nutricionales.
Hemodiálisis versus tratamiento conservador.**

	B	IC 95% DE B	P	VARIABLES DE AJUSTE
Albúmina	1,84	1,14, 2,55	0,0005	Diabetes, edad, comorbilidades
Prealbúmina	0,54	-0,90, 1,97	0,46	Sexo, comorbilidades
Transferrina	8,50	0,09, 16,95	0,04	Ferritina
IGF-I	47,02	24,10, 69,90,	0,0005	Edad
CMBM (percentil)	0,005	-4,71, 4,81	0,97	Edad, comorbilidades
ANPn	-0,19	-0,26, -0,11	0,0005	-
PT (percentil)	-3,18	-7,55, 1,20	0,15	Edad, sexo, comorbilidades
Índice de masa corporal	-0,02	-0,64, 0,60	0,98	Edad, comorbilidades, nivel económico
Valoración global subjetiva	0,027	-0,12, 0,70	0,60	Comorbilidades

B: Coeficiente de regresión. IC 95%: Intervalo de confianza 95% de B. Variable dependiente: \log_{10} (leptina). Otras variables: variables con impacto sobre el modelo de regresión. Los valores negativos de B indican mayor valor en HD.

ANPn: aparición de nitrógeno ureico normalizada.

CMBM: Circunferencia muscular del brazo medio.

PT: pliegue tricipital.

IGF-I: factor de crecimiento insulín-like I (insulin-like growth factor).

Tabla 16

**Efecto ajustado de la modalidad de diálisis sobre
parámetros nutricionales.
Diálisis Peritoneal versus tratamiento conservador.**

	B	IC 95% DE B	P	Variables de ajuste
Albúmina	1,86	1,11, 2,62	0,0005	Diabetes
Prealbúmina	0,85	-0,46, 2,15	0,20	Sexo, diabetes
Transferrina	7,67	0,03, 15,30	0,05	Ferritina
IGF-I	-55,83	-78,92, -32,74	0,0005	Edad, sexo, comorbilidades
CMBM (percentil)	-0,27	-5,14, 4,60	0,91	-
ANPn	-0,19	-0,27, -0,11	0,0005	Sexo, diabetes
PT (percentil)	-3,17	-7,63, 1,29	0,16	Sexo, comorbilidades
Indice de masa corporal	-0,005	-0,68, 0,58	0,88	Edad
Valoración global subjetiva	0,021	-0,11, 0,70	0,64	Comorbilidades

B: Coeficiente de regresión. IC 95%: Intervalo de confianza 95% de B. Variable dependiente: \log_{10} (leptina). Otras variables: variables con impacto sobre el modelo de regresión. Los valores negativos de B indican mayor valor en DP.

ANPn: aparición de nitrógeno ureico normalizada.

CMBM: Circunferencia muscular del brazo medio.

PT: pliegue tricípital.

IGF-I: factor de crecimiento insulín-like I (insulin-like growth factor).

► DISCUSSION

En los últimos años se ha producido un incremento en el número de pacientes con IRC sometidos a tratamiento sustitutivo renal. La existencia de criterios de admisión en diálisis crónica menos estrictos ha llevado a que los pacientes presenten edad más avanzada, diabetes con afectación orgánica importante y otras enfermedades crónicas (148). La población objeto de este estudio presentaba también edad avanzada y numerosas patologías asociadas. Además los pacientes tratados con DP tenían mayor comorbilidad cardiovascular que los tratados con HD, reflejando un claro sesgo de selección. De hecho, entre las razones médicas, la presencia de enfermedades cardíacas graves es el motivo que más a menudo lleva a indicar la DP (252). En general, este tipo de diálisis proporciona mayor estabilidad hemodinámica, y disminuye el riesgo de arritmias graves, al evitar las oscilaciones de volumen y electrolíticas inherentes a la HD (253).

El reciente descubrimiento de la leptina, el producto del gen *ob*, ha supuesto un gran paso en el conocimiento de la regulación del apetito y el balance energético (20, 26, 32, 33, 38, 48, 62, 63, 66, 254). Cada vez hay más información sobre sus posibles acciones fisiológicas a otros niveles, como en el desarrollo puberal (94, 95, 97), en la hipertensión arterial (109, 111, 112) y síndrome del ovario poliquístico (117), entre otras.

La leptina es secretada por los adipocitos, y su concentración está determinada en gran medida por la masa grasa corporal (38, 37). Desde los primeros trabajos en que se realizaron mediciones de leptina en humanos también fue evidente una clara diferencia según el sexo. Los niveles de leptina eran de dos a tres veces superiores en las mujeres, para igual índice de masa corporal (26, 37-40). El aporte calórico (45, 46)

y la composición de la dieta (48), entre otros factores, también influyen en la leptinemia.

Los mecanismos básicos que regulan la secreción de leptina parecen estar conservados, al menos parcialmente, en los pacientes urémicos. Así, en esta población también se ha demostrado una asociación positiva entre leptinemia y el contenido de grasa corporal (129, 133-137, 139-141, 143, 145, 246, 247, 255), así como entre leptinemia y sexo femenino (129, 133-135, 137-141, 246, 255-257).

El sexo y el IMC se objetivaron en el presente trabajo como los más importantes predictores de leptinemia (tabla 5,6,7), independientemente de la modalidad de tratamiento.

Distintos estudios han demostrado una elevación de los niveles séricos de leptina en los pacientes con IRC, tanto antes de iniciar tratamiento con diálisis (129, 133-135) como una vez iniciada, ya sea HD (133-135, 137-140) o DP (133, 134, 137, 141, 246). La disminución del aclaramiento renal de leptina parece ser el mecanismo básico para su acumulación en la IRC (127, 128, 129, 142). Sin embargo existen pacientes con IRC que presentan niveles de leptina sérica normales o disminuidos, fundamentalmente hombres con escaso tejido adiposo e insulinemia baja (130, 140, 141, 143).

Howard y Johansen han comunicado, en sendos trabajos, la existencia de una leptinemia superior en los pacientes en DP con respecto a los pacientes en HD (133, 145). También en el actual estudio los pacientes en DP presentaron niveles de leptina más elevados que los pacientes sometidos a HD o en situación de prediálisis, después de corregir para otros determinantes de leptinemia como IMC, sexo, insulinemia y niveles de IGF-I. En los pacientes en DP con IMC normal o elevado se demostraron niveles de leptina desproporcionadamente elevados, al compararlos con los pacientes en HD o PRE. Las causas de este hallazgo no están claras. La absorción continua de glucosa a través del peritoneo lleva a una situación de hiperinsulinismo crónico (258),

y se ha demostrado que la hiperinsulinemia conlleva un incremento en los niveles de leptina en humanos (50, 51). La insulinemia fue superior en estos pacientes en DP que en HD o en PRE. Sin embargo, la forma de tratamiento continuó siendo un predictor de leptinemia después de controlar para la insulinemia, sugiriendo que algún otro factor o factores podrían mediar la hiperleptinemia. Aún así se podría argumentar que la insulinemia es clave en las diferencias encontradas, y que la insulinemia en ayunas no refleja de forma adecuada la magnitud y el perfil de estimulación de insulina en los pacientes en DP frente a los pacientes en HD o prediálisis. También se ha sugerido que la diferencia en la severidad de la resistencia a la insulina entre los tres grupos de pacientes podría conducir a una respuesta diferente de la leptina ante los estímulos fisiológicos, aunque no se ha confirmado (51, 129).

Wang et al han demostrado que la secreción de leptina puede ser estimulada por nutrientes, a través de un mecanismo insulín-independiente (8), por lo que se podría pensar que la absorción de glucosa del líquido de diálisis a través del peritoneo es suficiente para estimular directamente la producción de leptina.

La posibilidad de que la DP sea menos eficiente que la HD en la eliminación de leptina sería otra explicación para la diferencia encontrada en los niveles de leptina. Sin embargo, sólo se ha comprobado aclaramiento significativo de leptina durante la Hemodiálisis con membranas de alta permeabilidad, sin encontrar cambios en la leptinemia antes y después de la Hemodiálisis con membranas de celulosa (128, 139, 259). En el actual estudio, en los pacientes sometidos a HD no se encontró influencia del tipo de membrana sobre la leptinemia, pues ésta era igual independientemente del tipo de HD que recibieran, si bien no se analizaron variaciones entre leptina pre y post-diálisis.

El aclaramiento peritoneal de leptina, que constituye una pequeña fracción de la leptina producida diariamente (257, 260), y su probable síntesis local por adipocitos intraperitoneales es objeto de estudio actualmente, desconociéndose por el momento

su relevancia clínica (261). El papel potencial de otros factores en la hiperleptinemia observada en los pacientes en DP, como el eje GH-IGF-I (143), la producción aumentada de citoquinas (137, 142), la existencia de inflamación de bajo grado (246) o cambios en la respuesta de la expresión del gen *ob* a cambios en la masa grasa (142) aún no son conocidos en profundidad.

En distintos trabajos en humanos se ha comprobado la existencia de una relación entre niveles elevados de leptina sérica e hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (50, 51, 53). Segal et al han demostrado que los niveles elevados de leptina en pacientes con resistencia a la insulina son independientes del contenido de grasa corporal (51). En estudios experimentales en humanos la hiperinsulinemia inducida por técnicas de "clamp" condujo a elevación de la concentración de leptina, pero sólo a largo plazo, y no de forma aguda (50, 52). Al contrario, hay también cada vez más datos que sugieren que la leptina puede modular la acción y secreción de la insulina. En los ratones *ob/ob*, caracterizados por hiperglucemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, el tratamiento con leptina puede corregir estas alteraciones antes de producirse disminución del peso corporal (33, 34).

Se ha sugerido que en animales sanos, la leptina podría inducir una reducción en la secreción de insulina a través de una activación del sistema nervioso simpático (262). También podría ejercer un efecto directo sobre receptores para leptina de las células β -pancreáticas productoras de insulina, reduciendo la producción de ésta (263). Además se ha planteado la posibilidad de que la leptina sea importante en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, pero hasta el momento no hay evidencia de la asociación de mutaciones en el gen de la leptina o su receptor con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 o intolerancia a la glucosa. No se detectaron mutaciones en el gen *ob* en estudios llevados a cabo con pacientes afectados por esta enfermedad (98,

264), y los niveles de leptina son similares en sujetos diabéticos y no diabéticos, al tener en cuenta el IMC o el porcentaje de masa grasa corporal (105).

En los pacientes con IRC, en los que existe un estado de resistencia a la insulina (212), también se ha descrito una buena correlación entre insulina y leptina, tanto en pacientes urémicos tratados con HD (140) o en tratamiento conservador (130). Sin embargo, en un reciente trabajo en pacientes con IRC en tratamiento conservador se investigó el efecto del estado de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina sobre la leptinemia. Mediante dietas de muy bajo contenido proteico se mejoró la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, sin acompañarse de cambios en la hiperleptinemia (265). En DP, si bien en algún trabajo se ha comprobado correlación entre insulina y leptina (246), se ha comunicado también una relación pobre (141), y en un análisis de pacientes diabéticos, ausencia de relación (266).

En los pacientes del presente estudio, independientemente de la modalidad de tratamiento, se observó una correlación independiente entre insulinemia y leptina sérica (tabla 8), confirmada en el análisis multivariante (tablas 5,6 y 7).

Uno de los mecanismos fundamentales que explican la hiperleptinemia en la IRC es la disminución del aclaramiento renal, pues ésta es la principal vía de eliminación en humanos sanos (128). En el actual análisis, en los pacientes tratados de forma conservadora se demostró una correlación negativa entre filtrado glomerular y leptinemia, que no se mantenía en los pacientes en diálisis. Se ha confirmado en algunos trabajos un descenso del aclaramiento de leptina en pacientes con insuficiencia renal sin diálisis (128, 129, 142, 247), si bien en otros análisis no se encontró relación entre función renal y leptinemia, en pacientes sometidos a tratamiento conservador de la uremia (134, 135, 141), ni en diálisis (134, 137, 138, 257).

La adecuación de diálisis, valorada por Kt/V en HD y por Kt/V y aclaramiento de creatinina en DP, no se asoció con la leptinemia en el estudio actual, en ninguna de las formas de diálisis. En los escasos trabajos en que se ha analizado esta relación, se corroboró la falta de correlación, tanto en DP (133, 134, 141), como en HD (133, 134, 138).

La correlación débil negativa encontrada entre pérdidas proteicas peritoneales y leptinemia no tiene una explicación conocida, pero ya se han realizado las primeras investigaciones sobre aclaramiento peritoneal de leptina (257, 260, 261, 267, 268).

En un estudio de Landt et al, en el que comparan el aclaramiento peritoneal de leptina con el de β -2 microglobulina, debido a su parecido peso molecular, objetivaron un aclaramiento similar en mujeres, pero significativamente superior en varones (257). Sin embargo, Kagan et al (267) objetivaron un aclaramiento peritoneal de leptina inferior al de β -2 microglobulina, discordante también con un trabajo de Arkouche et al, que demuestra una eliminación superior al dializado de leptina que de β -2 microglobulina (261). Resultados similares describen Heimbürger et al, que sugieren que el aclaramiento peritoneal de leptina, superior al que se esperaría extrapolando a partir del aclaramiento de β -2 microglobulina y albúmina, podría deberse a la existencia de una producción local intraperitoneal (268).

Las diferencias en el esquema de Diálisis Peritoneal, con las consecuentes diferencias en el ritmo de aporte de glucosa en DPA y DPCA, no influyeron en los niveles de leptina. Tampoco la permeabilidad de la membrana en Hemodiálisis afectó a los niveles séricos de leptina, si bien está descrito que las membranas de alta permeabilidad tienen capacidad de aclaramiento de leptina (128, 139, 259). Sin embargo, en este trabajo no se analizaron los niveles de leptina pre y post-Hemodiálisis, por lo que no se pudo comprobar esta hipótesis.

La GH tiene un papel importante en la regulación de la composición corporal y distribución grasa a través de su influencia sobre el metabolismo energético y efectos lipolítico y estimulante del anabolismo proteico. Las alteraciones del estado nutricional influyen la secreción de GH. La obesidad se asocia con alteraciones en el eje GH-IGF-I, y los niveles de GH e IGF-BP están generalmente disminuidos en estos pacientes, resultando en niveles elevados de IGF-I (269), coincidiendo con niveles plasmáticos de leptina elevados (37, 39, 40, 45, 50, 51, 101). La deficiencia de GH en adultos se asocia con un incremento de la masa grasa y descenso de masa magra corporal (75), y se acompañan paralelamente de incremento en las concentraciones de leptina sérica (87). Esta correlación inversa entre leptinemia y GH plasmáticas no es un hallazgo universal (120). Los efectos de la administración de GH sobre la producción de leptina no están claramente definidos. Los intentos de aclarar si existe un efecto directo de la GH sobre la liberación de leptina, actuando directamente sobre los adipocitos no tuvieron conclusiones claras, siendo los resultados de los estudios contradictorios (84, 85, 87, 270). Cuando se analizaron los resultados sobre la leptina de la administración de GH a largo plazo se constató un descenso en la leptinemia (83) o un incremento tras su suspensión (87), relacionados con cambios en el porcentaje de masa grasa corporal. Estos resultados sugieren que el efecto de la GH sobre la leptinemia no sería independiente de su efecto sobre el tejido adiposo (44, 87). Los resultados iniciales del presente estudio, que apuntaban a una correlación negativa entre leptina y GH, aunque sólo en los pacientes en DP, no se confirmaron en el análisis multivariante, después de controlar para sexo e IMC, coincidiendo con lo señalado anteriormente.

Otra cuestión que es actualmente objeto de investigación es si la leptina tiene entre sus acciones ser una señal metabólica con actuación a nivel hipotalámico para regular la secreción de GH (78, 88). La correlación positiva encontrada entre leptina e IGF-I en los pacientes en DP del actual estudio no se encuentra descrita en otros

estudios en pacientes con IRC (86), pero sí en sujetos sanos y en otras situaciones (43, 81, 270). Fouque et al han comunicado que la administración de IGF-I durante 3 días provoca un descenso en la leptinemia, mientras que al añadir GH al IGF-I se produce un aumento en la leptinemia en pacientes en diálisis (143). Dagogo et al comprobaron que la administración de IGF-I durante 24 días a pacientes con IRC en tratamiento conservador provocaba también un descenso en la leptinemia (86). Se podría pensar que la leptina podría estimular directamente la secreción de IGF-I, implicando así una correlación leptina-IGF-I en ausencia de una correlación leptina-GH. Este patrón podría ser similar al observado en pacientes obesos, que muestran simultáneamente descenso en la secreción de GH, niveles de leptina aumentados y niveles de IGF-I de normales a elevados (269, 271).

Los niveles de leptina parecen correlacionarse estrechamente con los niveles de proteínas transportadoras de GH (fracción soluble del receptor de GH) en sujetos normales, obesos y con anorexia (82). Los resultados obtenidos en el actual análisis sugieren que existe la misma relación en los pacientes con IRC, pues la leptina fue un fuerte predictor independiente de los niveles de IGF-I. El significado de todos estos hallazgos y su relación con la fisiología de la leptina en la uremia aún no está establecida, pero las interacciones entre leptina y el eje GH-IGF parecen ser fuertes, tanto en pacientes urémicos como en sujetos sanos.

Los pacientes con IRC, tanto tratados con diálisis como en tratamiento conservador de la uremia, a menudo presentan malnutrición (149-152) y es uno de los más importantes predictores de supervivencia en esta población (152-155, 157, 159, 171, 181, 183, 209, 232-234).

Dado que la administración de leptina a animales de experimentación (20) y humanos (79, 80) induce disminución de apetito y pérdida de peso, se ha propuesto

que la hiperleptinemia crónica que existe en los pacientes con IRC podría contribuir directamente al desarrollo de anorexia y malnutrición.

En el presente estudio la leptinemia se correlacionó positivamente con los indicadores de contenido adiposo corporal, como el IMC y pliegue tricípital, de acuerdo con lo conocido acerca de que la masa grasa es probablemente el principal determinante de la leptina sérica, tanto en sujetos sanos (26, 37-40, 50, 51) como en la población con IRC (34-40, 133-135, 137-139, 140, 141, 247, 265, 266). Con respecto a los marcadores estudiados de malnutrición proteica (albúmina, prealbúmina, transferrina, IGF-I, PNA_n, CMBM y VGS), no se observó una relación inversa entre ellos y la leptinemia. Por el contrario, se encontró tendencia hacia una correlación positiva entre leptinemia y depósitos proteicos.

En algunos estudios realizados se comunican resultados distintos. Johansen et al objetivaron, en una población con IRC en diálisis (HD y DP), una correlación negativa entre los niveles de leptina y marcadores de malnutrición proteica, incluyendo albúmina, transferrina y tasa de catabolismo proteico (272). Young et al, en su estudio sobre 93 pacientes con IRCT tratados conservadoramente y en diálisis, confirmaron una correlación negativa entre leptina plasmática e ingesta proteica, aunque no hallaron relación con otros índices de malnutrición (134). Estos estudios, sin embargo, aplican técnicas de estadística univariantes, y no tienen en cuenta la posible confusión introducida por determinantes importantes de malnutrición en la IRC. Odamaki et al, empleando un diseño longitudinal, observaron un riesgo para pérdida de peso en los pacientes con IRC en HD que presentaban niveles de leptina desproporcionadamente altos (245). Stenvinkel et al, en un análisis de una población en DP, objetivaron una evolución diferente de los pacientes que presentaban niveles superiores de leptina y proteína C reactiva al iniciar tratamiento sustitutivo renal, pues sufrían pérdida de peso con respecto a los pacientes con niveles más bajos (246).

Los hallazgos que se obtuvieron en el presente estudio no deberían ser inesperados. Hay que tener en cuenta que la correlación entre masa grasa y leptina se mantiene en la uremia (133-135, 137-140, 141, 247, 265, 266), y la causa esencial de obesidad en la población general es una ingesta aumentada, en relación con hábitos personales y sociales (273). Aunque puede asociarse la obesidad con desnutrición proteica, desde un punto de vista epidemiológico lo lógico es esperar que los pacientes con más contenido adiposo corporal presenten desnutrición proteica menos frecuentemente. De acuerdo con esto, la correlación positiva que se observó entre la leptinemia y los marcadores de malnutrición proteica se debilitó cuando se introdujo en el modelo matemático el índice de masa corporal como una variable de control (tabla 8).

Los pacientes en DP analizados presentaban niveles de leptina desproporcionadamente elevados al compararlos con los pacientes de los otros grupos, aún controlando para IMC. En estos pacientes, la absorción continuada de glucosa a través del peritoneo aumenta el riesgo de disociación entre contenido adiposo corporal y estado nutricional proteico (190). Sin embargo, en este estudio no se encontró un patrón diferente de correlación entre leptinemia y marcadores de malnutrición proteica para las distintas modalidades de tratamiento de la insuficiencia renal crónica. De todas formas, el diseño del estudio debería ser longitudinal para demostrar una asociación entre leptinemia y cambios en el estado nutricional.

ESTUDIO NUTRICIONAL

La dieta y la nutrición han sido aspectos importantes de la práctica de la Nefrología desde sus inicios, particularmente en el cuidado de los pacientes con IRC avanzada (148). La tasa de morbilidad y mortalidad en esta población continúa siendo

alta, y algunos investigadores han sugerido que la prevalencia y severidad de la malnutrición energético-proteica es un factor de gran importancia pronóstica.

En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios para determinar la prevalencia y severidad de la malnutrición en pacientes urémicos, y prácticamente todos han detectado algún grado de malnutrición en esta población. La prevalencia que se ha comunicado oscila entre 10 y 50% según los distintos trabajos, la malnutrición severa generalmente aparece entre un 5-10% de pacientes, pero grados leves de malnutrición, fundamentalmente proteica, pueden estar presentes en la mayoría de los pacientes (148, 150, 169, 171, 181, 185, 190, 191, 193, 195, 220, 226-230).

El reconocimiento de la malnutrición depende en gran medida de la sensibilidad del método empleado, y en esta población puede resultar particularmente difícil debido a los cambios que sufren en el metabolismo proteico e hidrocarbonado y a las alteraciones del balance de sal y agua.

La anamnesis, incluyendo la obtención de información acerca de la dieta que realiza el paciente es esencial como parte de la valoración inicial del estado nutricional. Sin embargo, la historia dietética no es absolutamente fiable para la valoración de la ingesta (149, 151). La aparición de nitrógeno ureico estima, en pacientes estables, la ingesta proteica (164, 166). Los parámetros antropométricos se consideran marcadores válidos del estado nutricional, sobre todo si se realizan mediciones de forma seriada, para detectar cambios a lo largo del tiempo (149). El peso y la talla son los más sencillos y reproducibles, aunque son medidas "groseras" de la composición corporal, y en los pacientes en diálisis tienen la limitación de su frecuente estado de hiperhidratación. Los pliegues y circunferencias se emplean para calcular el porcentaje de masa grasa corporal, realizando combinaciones de ellos para desarrollar índices que describen niveles de composición corporal, estado nutricional o riesgo de enfermedad (167). Las limitaciones fundamentales son la necesidad de

personal entrenado, que requieren tiempo y están sometidos a variaciones dependiendo del observador, y en pacientes con insuficiencia renal a errores relativos al estado de hidratación y elasticidad de los tejidos (167). En la actualidad se dispone de múltiples métodos para analizar la composición corporal, como son la bioimpedancia eléctrica, hidrodensitometría, activación de neutrones, tomografía computada, resonancia magnética y DEXA. Los métodos que más se han empleado en los pacientes urémicos y que parecen de mayor utilidad práctica, son la bioimpedancia y DEXA (149, 167).

Los parámetros bioquímicos son de los más frecuentemente empleados para valorar el estado nutricional de los pacientes con IRC. Para su interpretación hay que tener en cuenta que su concentración puede verse alterada por el desarrollo de enfermedades intercurrentes o la enfermedad renal *per se*, pero aún así son de gran utilidad, sobre todo al realizar mediciones seriadas (149, 156-178, 181-183).

La valoración global subjetiva del estado nutricional, desarrollada y validada por Detsky et al (187) es un método simple y útil en diferentes poblaciones, incluidos los pacientes urémicos, en los que la valoración de un único marcador nutricional es probablemente insuficiente para detectar alteraciones (151, 188, 189). En los últimos años se ha empleado mucho y tal vez pueda considerarse como el método más útil en esta población (150, 171, 176, 189-192). Aunque son muchos los métodos propuestos para evaluar la nutrición proteico-energética, los métodos más prácticos para uso rutinario en la clínica incluye la valoración de ingesta proteica mediante aparición de nitrógeno ureico o parámetros bioquímicos como albúmina, prealbúmina, transferrina, valoración de la composición corporal mediante peso, IMC y otras medidas antropométricas.

Las múltiples causas de malnutrición en la uremia incluyen la anorexia, otras enfermedades coexistentes, la diabetes, dietas hipoproteicas prescritas, trastornos hormonales, estados inflamatorios, bioincompatibilidad de materiales de diálisis,

pérdida de proteínas, aminoácidos y otros nutrientes durante el procedimiento dialítico, y diálisis inadecuada, entre otros factores (149, 151, 176, 180, 181, 193, 196, 209, 216, 218, 222, 223).

Los pacientes del presente estudio presentaron, globalmente, malnutrición entre el 10 y 20%, mediante evaluación antropométrica, y entre el 9 y 17% mediante evaluación de parámetros bioquímicos. Según la valoración global subjetiva el 6% mostraba malnutrición severa y el 30% moderada. En los numerosos estudios que han evaluado el estado nutricional de los pacientes con IRC terminal, fundamentalmente referidos a los tratados con diálisis, se ha comunicado una prevalencia de malnutrición que va del 10 al 50%, dependiendo en parte de los métodos empleados (150, 169, 171, 181, 185, 190, 191, 193, 195, 220, 226-230), lo cual concuerda con el resultado del trabajo actual.

Los parámetros antropométricos analizados se mantenían en general bien preservados en los pacientes del presente análisis, y no diferían mucho de los de una población sana (248). Esto contrasta con los resultados de otros estudios, en los que se señala un alto índice de anomalías en los índices antropométricos (150, 229, 230, 231, 226). Sin embargo en un reciente trabajo, Nelson et al, analizando parámetros antropométricos en una población amplia de pacientes en HD, no objetivaron diferencias con respecto a la población general (169). Podría indicar esto un sesgo en la selección de pacientes o una influencia positiva sobre el estado nutricional del inicio más precoz de diálisis.

La hipoalbuminemia es quizá el principal factor de riesgo independiente para mortalidad en los pacientes en diálisis, incluso si se produce antes del inicio de ésta (153-157). Se ha comunicado una correlación entre hipoalbuminemia y peor evolución en diálisis, proporcional a la intensidad de la hipoalbuminemia (155). Los pacientes del presente estudio tenían como media una albúmina normal, pero el 9% presentaba hipoalbuminemia. En un trabajo de Thumberg et al en HD (226), se comprobó

hipoalbuminemia en un 76% de pacientes, mientras en un reciente estudio de Ge et al se objetivó una albuminemia normal como media (230).

Los otros parámetros bioquímicos analizados, incluyendo prealbúmina, transferrina, colesterol e IGF-I, mostraron también como media valores considerados dentro de la normalidad.

La prealbúmina se considera un marcador sensible y específico de malnutrición en pacientes en diálisis (125, 181, 182) y en un trabajo reciente de Chertow et al se confirma como predictor de mortalidad en una población en HD, independiente de los niveles séricos de albúmina y otros predictores conocidos de mortalidad (183).

Casi un cuarto de los pacientes mostraban niveles de prealbúmina inferiores a 25 mg/dl, y el 13% tenía niveles bajos de transferrina. La frecuente depleción de los depósitos de hierro que se produce en los pacientes urémicos puede afectar a su concentración plasmática, si bien no se ha determinado exactamente cuál es su efecto (182).

El ANP se puede emplear para estimar la ingesta proteica en pacientes clínicamente estables (164-166). En la mayoría de los pacientes del presente estudio la ingesta proteica estimada estaba por encima de los niveles sugestivos de malnutrición.

La valoración global subjetiva del estado nutricional emplea la combinación de distintos marcadores nutricionales (187), y se considera de gran utilidad en la población en diálisis, en la que un único marcador nutricional es probablemente insuficiente para detectar alteraciones de la situación nutricional (151, 188), y se ha utilizado en diferentes estudios, fundamentalmente en diálisis (150, 171, 176, 190-192), pero también en pacientes con IRC sometidos a tratamiento conservador (179, 193). En el análisis actual algo más de la mitad de la población presentaba estado nutricional normal, en torno a un tercio malnutrición moderada, y un porcentaje en torno al 6% malnutrición severa.

Son pocos hasta el momento los estudios comparativos acerca del estado nutricional según la modalidad de tratamiento de la IRC, y en general comparan DP y HD, sin hacer referencia a la situación prediálisis.

En el presente estudio el análisis multivariante demostró que los pacientes en DP tenían un índice de masa corporal, circunferencia muscular del brazo, IGF-I y prealbúmina superior al de los pacientes en HD, pero niveles de albúmina inferiores. Sin embargo, la estimación mediante VGS no detectó diferencias entre los grupos, que mostraban un estado nutricional similar, al igual que la ingesta proteica estimada mediante ANPn, que era similar en todos los pacientes en diálisis, y superior a la de los pacientes en tratamiento conservador.

En la literatura hay algún estudio que señala un mayor peso corporal en los pacientes en DP frente a HD (189-191). Es frecuente que durante el primer año de tratamiento con DP los pacientes sufran una ganancia de peso que puede llevar al desarrollo de obesidad (221), y probablemente es reflejo del mayor aporte de calorías que reciben estos pacientes a través de la absorción de glucosa del líquido de diálisis (174). Se ha sugerido que esta ganancia de peso estaría relacionada con un incremento de la masa adiposa, y tal vez en el agua corporal (190, 221). Sin embargo, los pacientes en DP aquí estudiados se encontraban en un percentil del PT que no fue significativamente diferente del de los otros pacientes en HD o PRE, lo que parece indicar que su porcentaje graso no es superior. Por el contrario, la CMBM fue superior en la población en DP. Tal vez podría indicar esto una contaminación en la medición de los pliegues en pacientes de mayor peso.

De entre los parámetros bioquímicos empleados para la evaluación del estado nutricional, la albúmina sérica es probablemente la más empleada, y refleja los depósitos proteicos viscerales. Sin embargo un nivel disminuido de albúmina no siempre supone un estado nutricional pobre del paciente, ya que sus niveles se ven influenciados por otros procesos como infecciones, inflamación, o enfermedad

hepática, y su eliminación también se puede ver influenciada por enfermedades renales como el síndrome nefrótico. El estado de hidratación, especialmente fluctuante en los pacientes urémicos, puede asimismo falsear la medición de la albuminemia. (221). Globalmente, los pacientes del estudio actual presentaban cifras de albúmina normales, pero los pacientes en DP tenían niveles significativamente más bajos que los pacientes en HD, siendo los pacientes en prediálisis los que presentaban niveles más altos, al compararlos con los otros dos grupos, después de ajustar para edad, diabetes y comorbilidades.

La pérdida media de proteínas al dializado en los pacientes en DP del presente estudio fue de 9 gramos diarios, que puede ser uno de los motivos de hipoalbuminemia en esta población (175, 224, 228), mientras que la práctica habitual en nuestro medio del empleo de dializadores una sola vez elimina una de las fuentes de pérdidas proteicas en los pacientes en Hemodiálisis, asociada al "reuso" (172, 173).

Maiorca et al comunicaron que en pacientes en HD seguidos durante 4 años se producía una mejoría en la albuminemia, mientras no mejoraba en los pacientes en DP en el mismo período de tiempo (274). Los estudios comparativos entre HD y DP coinciden con los resultados del presente trabajo, describiéndose niveles inferiores de albúmina en DP (189-191). Los niveles séricos de albúmina, como ya se ha señalado, se ven influenciados por diferentes factores, y no refleja únicamente el estado nutricional. En algunos estudios en DP no se ha demostrado una correlación directa de la albuminemia con otros marcadores de malnutrición (275). Así, parece que la albúmina no sería un buen marcador para estimar el estado nutricional en pacientes en DP al compararlos con otros grupos de pacientes como por ejemplo en HD (221, 275). La prealbúmina y el IGF-I fueron superiores en los pacientes en DP que en HD, pareciendo corroborar la anterior hipótesis.

La prealbúmina tiende a estar elevada en los pacientes con IRC, por lo que los valores que se consideran sugestivos de malnutrición en esta población son

superiores a los de la población general (182). La transferrina también se usa ampliamente en la valoración nutricional, y al igual que la prealbúmina, es de utilidad en situaciones agudas debido a su corta vida media (161, 182). La transferrina fue más alta en los pacientes en prediálisis del actual estudio que en los pacientes en diálisis, aunque con una significación baja.

Si bien son pocos los trabajos en los que se han determinado los niveles de IGF-I en la población urémica, se ha mostrado como un marcador útil en la valoración del estado nutricional. Se ha observado que predice la pérdida de depósitos grasos en pacientes en HD (185) y se ha comprobado una adecuada correlación con el estado nutricional estimado mediante valoración global subjetiva, en pacientes en HD (176). Se considera que para los pacientes en HD, un nivel inferior a 300 mg/dl es indicativo de malnutrición (182, 185). Un reciente estudio en DP mostró que los niveles de IGF-I eran superiores a los de los controles, y se correlacionaban con otros marcadores antropométricos de malnutrición como IMC, PT y CMBM. La sensibilidad de niveles séricos de IGF-I para detectar pacientes con depleción importante del PT fue superior a la de otros parámetros bioquímicos (229).

En el presente estudio el IGF-I era superior en los pacientes en DP que en los otros dos grupos, y la población en HD tenía un nivel inferior a los pacientes en prediálisis. En un trabajo de Kagan et al, en el que analizan este parámetro comparativamente en pacientes en HD y DP, no objetivan diferencias significativas (276) y señalan una correlación con el peso corporal. En esa población los pacientes en DP tenían mayor IMC que los de HD, pero la diferencia en los niveles de IGF-I se mantenían en el análisis multivariante. Hasta la fecha no se han realizado estudios que indiquen cuál es el rango de IGF-I que se puede considerar normal para la población con IRC en situación prediálisis. En un trabajo de Jacob en DP, en 1990, se señala una media de IGF-I algo inferior a la de los pacientes del actual trabajo, pero también con un IMC algo inferior (24 frente a 26 kg/m²) (185).

La buena correlación de IGF-I con el estado nutricional para pacientes en DP hace sugerir la posible contribución del descenso de los niveles séricos de IGF-I en la patogénesis de la malnutrición, ya que se trata de una hormona anabólica (229).

Los pacientes en prediálisis del actual estudio presentaban una ingesta proteica valorada mediante ANPn inferior a los pacientes tratados con diálisis, coherente con la habitual restricción proteica que se les indica a los pacientes con IRC y /o la espontánea disminución de la ingesta que se asocia con el deterioro de función renal (152, 164, 208). De todas formas, estos pacientes tenían una ingesta proteica superior a la que se considera generalmente adecuada en esta situación, y aún para la población sana normal (164, 208, 220), que resultó en torno a 0,9 g/kg peso/día. Sin embargo, en torno al 40% de los pacientes tenían un ANPn inferior a 0,8, y recientemente se ha propuesto que los pacientes con una función renal muy deteriorada y un ANPn por debajo de 0,8 g/kg/día, deberían iniciar tratamiento con diálisis, pues el retraso en el comienzo del tratamiento sustitutivo renal se asociaría con una peor evolución (200, 235).

Los pacientes en diálisis tienen unas necesidades proteicas en torno a 1,2 gramos/kg/día (174, 195, 220, 221), e ingestas proteicas diarias por debajo de 0,8-1 g/kg/d se consideran sugestivas de malnutrición (182). En los estudios llevados a cabo comparando la ingesta proteica entre pacientes tratados con Hemodiálisis y Diálisis Peritoneal, hay resultados contradictorios. Cianciaruso et al comunicaron un ANPn similar para pacientes en DPCA y HD (0,91 y 0,95) (190), al igual que en un trabajo de Enia (189), si bien éste analizaba pacientes bien nutridos (tasa de catabolismo proteico 1,11 en DPCA vs 1,06 g/kg/día en HD). En otros estudios señalan una ingesta proteica inferior en los pacientes en DP (195, 221) con respecto a los de HD. En un reciente trabajo de Park (191), comparando 51 pacientes en DP y 169 pacientes en HD, demostraron una mayor ingesta proteica en los pacientes en DP (1,12 vs 0,98).

El análisis univariante inicial de los resultados del presente estudio mostró también una mayor ingesta proteica de los pacientes tratados con DP con respecto a los pacientes en HD (1,35 vs 1,19 g/kg/d), pero al realizar el análisis multivariante, ajustando para el efecto de la función renal residual y sexo, la diferencia dejó de ser significativa. En la mayoría de los trabajos comparativos realizados (189-191, 195) y en otros no comparativos (171, 228, 231), se indica una ingesta proteica por debajo de la recomendada, mientras los pacientes aquí analizados presentaban una ingesta proteica incluso superior a la recomendada en DP, y en torno al 20% de los pacientes en diálisis presentan un ANPn inferior a 1 g/kg/día.

Los pacientes en prediálisis del actual trabajo presentaban, mediante VGS, malnutrición moderada en un 31% de los casos, y severa en el 1,3%. En pacientes con IRC avanzada, Stenvinkel et al encontraron una prevalencia de malnutrición, valorada por VGS, del 44%, y Abdullah et al, en una revisión de 20 pacientes, del 65% (50% presentaban malnutrición moderada y el 15% severa) (179, 193).

En los pacientes en diálisis del presente estudio se objetivó una incidencia de malnutrición valorada por VGS en torno al 32%. No se encontraron diferencias según la modalidad de diálisis, y en el análisis multivariante se confirmó la influencia de la edad y las comorbilidades.

La población en diálisis tiene una incidencia de malnutrición, evaluada por VGS, muy variable, y oscila entre un 18 y un 68% en los distintos trabajos (entre un 33 y un 55% en estudios en DP, y entre un 18 y 68% en HD) (150, 171, 176, 190-192). En los únicos estudios que hacen una comparación entre las distintas modalidades de diálisis, señalan, en uno, una mayor incidencia de malnutrición en pacientes en DP (191) y en el otro una leve diferencia, sólo importante en el grupo de pacientes de entre 41 y 64 años, peor nutridos en DPCA (190). No se puede concluir, a partir de los diferentes trabajos publicados, qué tratamiento es superior en el manejo de la nutrición en los pacientes urémicos, ya que los estudios difieren en la edad de los pacientes, el

tiempo en diálisis, incidencia de enfermedades asociadas, condiciones socioeconómicas, función renal residual, dosis de diálisis y recomendaciones dietéticas. En el actual análisis tampoco se objetivaron diferencias según el tratamiento.

► CONCLUSIONES

1. El sexo y el índice de masa corporal fueron predictores básicos de leptinemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica, independientemente de la modalidad de tratamiento a que estén sometidos.
2. La insulinemia en ayunas mostró una marcada correlación positiva con los niveles de leptina en la insuficiencia renal crónica. Esta correlación fue más intensa en los pacientes tratados de manera conservadora y con Hemodiálisis, y menos intensa en los tratados con Diálisis Peritoneal.
3. Los pacientes urémicos tratados con Diálisis Peritoneal presentaron niveles de leptina superiores a sus homólogos tratados con Hemodiálisis o con terapia conservadora de la uremia. Esta diferencia persistió tras ajustar los citados niveles para índice de masa corporal e insulinemia.
4. Se observó una clara tendencia a correlación positiva entre los niveles de leptina e IGF-I, en ausencia de correlación entre leptina y hormona de crecimiento. El diseño del presente estudio no permite profundizar en el sentido o significado fisiológico de esta relación.
5. En la población estudiada, la leptinemia mostró correlación positiva con todos los marcadores de masa adiposa analizados.

6. La leptinemia mostró tendencia a correlación positiva con marcadores de nutrición proteica. Esta relación parece sesgada por la tendencia natural a correlación positiva entre ingesta excesiva, masa adiposa aumentada y buen estado nutricional. En todo caso, no se objetivó tendencia alguna a correlación inversa entre leptinemia y estado de nutrición proteica, en la población estudiada.
7. La prevalencia global estimada de malnutrición en la población estudiada fue del 36%, con un 6% de pacientes mostrando signos de malnutrición severa.
8. El índice de masa corporal fue superior en los pacientes tratados con Diálisis Peritoneal que en los tratados con Hemodiálisis, indicando una mayor masa grasa. Aunque la albuminemia fue inferior en los pacientes tratados con Diálisis Peritoneal, otros marcadores, incluyendo la masa muscular del brazo, prealbúmina e IGF-I, sugieren un estado nutricional proteico al menos tan bien preservado en estos pacientes como en sus homólogos en Hemodiálisis.
9. Los pacientes en tratamiento conservador de la uremia presentaron un perfil de marcadores nutricionales sugestivo de una buena preservación de los depósitos proteicos corporales. Este perfil fue mejor que el de sus controles en Hemodiálisis, y similar al de los tratados con Diálisis Peritoneal.

► BIBLIOGRAFIA

1. NE Rowland, A Morien, BH Li: The physiology and brain mechanisms of feeding. *Nutrition* 1996; 12: 626-639
2. GR Kennedy: The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proceedings Royal Society series B* 1953; 140: 578-592
3. GR Hervey: The effect of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *Journal of Physiology* 1959; 145: 336-352
4. DL Coleman: Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14: 141-148
5. Y Zhang, R Proenca, M Maffei, M Barone, L Leopold, JM Friedman: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432
6. Y He, J Chen, MJ Quon, M Reitman: The mouse obese gene. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270: 28887-28891
7. N Aoki, M Kawamura, T Matsuda: Lactation-dependent down regulation of leptin production in mouse mammary gland. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1427: 298-306
8. J Wang, R Liu, M Hawkins, N Barzilai, L Rossetti: A nutrient sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684-688
9. A Bado, S Levasseur, S Attoub, S Karmorgant, J-P Laigneau, M-N Bortoluzzi, L Moizo, T Lehy, M Guerre-Millo, Y Le Marchand-Brustel, MJM Lewin: The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-793
10. N Isse, Y Ogawa, N Tamura, H Masuzaki, K Mori, T Okazaki, N Satoh, M Shigemoto, Y Yoshimasa, S Nishi, K Hosoda, J Inazawa, K Nakao: Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270: 27728-27733

11. ED Green, M Maffei, VV Braden, R Proenca, U DeSilva, Y Zhang, S Chua, RL Leibel, J Weissenbach, JM Friedman: The human obese gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Research* 1995; 5: 5-12
12. H Masuzaki, Y Ogawa, N Isse, N Satoh, T Okazaki, M Shigemoto, K Mori, N Tamura, K Hosoda, Y Yoshimasa, H Jingami, T Kawada, K Nakao: Human obese gene expression: adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995; 44: 855-888
13. RV Considine, EL Considine, CJ Williams, MR Nyce, SA Magosin, TL Bauer, EL Rosato, JF Caro: Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995; 95: 2986-2988
14. H Masuzaki, Y Ogawa, N Sagawa, K Hosoda, T Matsumoto, I Mise, H Nishimura, Y Yoshimasa, I Tanaka, T Mori, K Nakao: Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029-1033
15. SM Smith-Kirwin, DM O'Connor, J Johnston, E De Lancey, S G Hassink, V L Funanage: Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1810-1813
16. G Wiesner, M Vaz, G Collier, D Seals, D Kaye, G Jennings, G Lambert, D Wilkinson, M Esler: Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2270-2274
17. M Esler, M Vaz, G Collier, P Nestel, G Jennings, D Kaye, D Seals, G Lambert: Leptin in human plasma is derived in part from the brain, and cleared by the kidneys. *Lancet* 1998; 351: 879
18. M Maffei, H Fei, G H Lee, C Dani, P Leroy, Y Zhang, R Proenca, R Negrel, G Ailhaud, JM Friedman: Increased expression in adipocytes of *ob* RNA in mice

- with lesions of the hypothalamus and with mutations at the *db* locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 6957-6960
19. A Hamann, S Matthaei: Regulation of energy balance by leptin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 293-300
 20. JL Halaas, KS Gajiwala, M Maffei, SL Cohen, BT Chait, D Rabinowitz, RL Lallone, SK Burley, JM Friedman: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-546
 21. T Madej, MS Boguski, SH Bryant: Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Letters* 1995; 373: 13-18
 22. SL Cohen, JL Halass, JM Friedman, B T Chait: Human leptin characterization. *Nature* 1996; 382: 589
 23. LA Tartaglia, M Dembski, X Weng, N Deng, J Culpepper, R Devos, GJ Richards, LA Campfield, FT Clark, J Deeds, C Muir, S Sanker, A Moriarty, KJ Moore, JS Smutko, GG Mays, EA Wolf, CA Monroe, RI Tepper: Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-1271
 24. H Chen, O Charlat, LA Tartaglia, EA Wolff, X Weng, SJ Ellis, NK Lakey, J Culpepper, KJ Moore, RE Breitbart, GM Duyk, RI Tepper, JP Morgenstern: Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in *db/db* mice. *Cell* 1996; 84: 491-495
 25. GH Lee, R Proenca, IM Montez, KM Carroll, JG Darvishzadeh, JI Lee, JM Friedman: Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-635
 26. RV Considine, JF Caro: Leptin and the regulation of body weight. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 1255-1272
 27. RV Considine, EL Considine, CJ Williams, TM Hyde, JF Caro: The hypothalamic leptin receptor in humans. Identification of incidental sequence polymorphisms

- and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutation. *Diabetes* 1996; 45: 992-994
28. SC Chua Jr, WK Chung, S Wu-Peng, Y Zhang, SM Lui, L Tartaglia, RL Leibel: phenotypes of mouse *diabetes* and rat *fatty* due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science* 1996; 271: 994-996
29. MR Sierra-Honigmann, AK Nath, C Murakami, G García-Cárdena, A Papapetropoulos, WC Sessa, LA Madge, JS Schechner, MB Schwabb, PJ Polverini, JR Flores-Riveros: Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1583-1585
30. N Ghilardi, S Ziegler, A Wiestner, R Stoffel, MH Heim, RC Skoda: Defective STAT signaling by the leptin receptor in *diabetic* mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6231-6235
31. M Sinha, I Opentanova, J Ohanesian, J Kolaczynski, M Heiman, J Hale, G Becker, R Bowsher, T Stephens, J Caro: Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 1996; 98: 1277-1282
32. LA Campfield, FJ Smith, Y Guisez, R Devos, P Burn: Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-549
33. MA Pelleymounter, MJ Cullen, MB Baker, R Hechst, D Winters, T Boone, F Collins: Effects of the obese gene product on body weight regulation in *ob/ob* mice. *Science* 1995; 269: 540-543
34. TW Stephens, M Basinski, PK Bristow, JM Valleskey, SG Burgett, L Craft, J Hale, J Hoffman, HM Hsiung, A Kriauciunas, W MacKellar, PR Rosteck Jr, B Schoner, D Smith, FC Tinsley, XY Zhang, M Heiman: The role of neuropeptide Y in the obesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530-532

35. T Gotoda, BS Manning, AP Goldstone, H Imrie, AL Evans, AD Strosberg, PM McKeigue, J Scott, TJ Aitman: Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 869-876
36. K Clement, C Vaisse, N Lahlou, S Cabrol, V Pelloux, D Cassuto, M Gourmelen, C Dina, J Chambaz, J-M Lacorte, A Basdevant, P Bougnères, Y Lebouc, P Froguel, B Guy-Grand: A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401
37. RV Considine, MK Sinha, ML Heiman, A Kriauciunas, TW Stephens, MR Nyce, JP Ohannesian, CC Marco, LJ McKee, TL Bauer, JF Caro: Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New Engl J Med* 1996; 334: 292-295
38. WF Blum: Leptin:the voice of the adipose tissue. *Horm Res* 1997;48 (Suppl. 4): 2-8
39. Z Ma, RL Gingerich, JV Santiago, S Klein, CH Smith, M Landt: Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996; 42: 942-946
40. MS Hickey, RG Israel, SN Gardiner, RV Considine, MR McCammon, GL Tyndall, JA Houmard, RH Marks, JF Caro: Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem Mol Med* 1996; 59: 1-6
41. BLG Nyomba, M Johnson, L Berard, LJ Murphy: Relationship between serum leptin and the insulin-like growth factor-I system in humans. *Metabolism* 1999; 48: 840-844
42. T Thomas, B Burguera, LJ Melton 3rd, EJ Atkinson, WM O'Fallon, BL Riggs, S Khosla: Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism* 2000; 49: 1278-1284
43. T Seck, P Englaro, WF Blum, C Scheidt-Nave, W Rascher, R Ziegler, J Pfeilschifter: Leptin concentrations in serum from a randomly recruited sample of 50- to 80-year old men and women: positive association with plasma insulin-

- growth factors (IGFs) and IGF-binding protein 3 in lean, but not in obese, individuals. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 70-75
44. RV Considine: Weight regulation, leptin and growth hormone. *Horm Res* 1997; 48 (Suppl. 5): 116-121
 45. JW Kolaczynski, J Ohannesian, RV Considine, C Marco, JF Caro: Response of leptin to short term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4162-4165
 46. G Boden, X Chen, M Mozzoli, I Ryan: Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3419-3423
 47. R Saladin, P De Vos, M Guerre-Millo, A Leturque, J Girard, B Staeis, J Auwers: Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 377: 527-529
 48. CS Mantzoros: The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-680
 49. A Widjaja, IM Stratton, R Horn, RR Holman, R Turner, G Brabant: UKPDS 20: Plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 654-657
 50. JW Kolaczynski, MR Nyce, RV Considine, G Boden, JJ Nolan, R Henry, SR Mudaliar, J Olefsky, JF Caro: Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans. Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; 45: 699-701
 51. KR Segal, M Landt, S Klein: Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45: 988-991
 52. S Dagogo Jack, M Fanelli, D Paramore, J Brothers, M Landt: Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996; 45: 695-698

53. M. F. Saad, A. Khan, A. Sharma, R Michael, M G Riad-Gabriel, R Boyadjian, S D Jinagouda, G M Steil, V Kamdar: Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 1998; 47: 544-549
54. JJ Nolan, JM Olefsky, MR Nyce, RV Considine, JF Caro: Effect of troglitazone on leptina production: studies *in vitro* and in human subjects. *Diabetes* 1996; 45: 1276-1278
55. WT Donahoo, DR Jensen, TJ Yost, RH Eckel: Isoproterenol and somatostatin decrease plasma leptin in humans: a novel mechanism regulating leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4139-4143
56. S Dagogo-Jack, G Selke, AK Melson, JW Newcomer: Robust leptin secretory responses to dexamethasone in obese subects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3230-3233
57. TG Kirchgessner, KT Uysal, SM Wiesbrock, MW Marino, GS Hotamisligil: Tumor necrosis factor- α contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest* 1997; 100: 2777-2782
58. CS Mantzoros, S Moschos, I Avramopoulos, V Kaklamani, A Liolios, DE Doulgerakis, I Griveas, N Katsilambros, JS Flier: Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3408-3413
59. MK Sinha, JP Ohannesian, ML Heiman, A Kriauciunas, TW Stephens, S Magosin, C Marco, JF Caro: Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996; 97: 1344-1347
60. J Licinio, AB Negrao, C Mantzoros, V Kaklamani, ML Wong, PB Bongiorno, A Mulla, L Cearnal, JD Veldhuis, JS Flier, SM McCann, PW Gold: Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2541-2546

61. WG Haynes, DA Morgan, SA Walsh, AL Mark, WI Sivitz: Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 270-278
62. MW Schwartz, RJ Seeley: Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997; 336: 1802-1811
63. MW Schwartz, DG Baskin, KJ Kaiyala, SCWoods: Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 584-596
64. JC Erickson, G Hollopeter, RD Palmiter: Attenuation of the obesity syndrome of *ob/ob* mice by the loss of neuropeptide Y. *Science* 1996; 274: 1704-1707
65. JC Erickson, K Clegg, RD Palmiter: Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996; 381: 415-418
66. J Auwerx, B Staels: Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737-742
67. M Shimabukuro, K Koyama, G Chen, M-Y Wang, F Trieu, Y Lee, C B Newgard, RH Unger: Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4637-4641
68. JS Flier: Leptin expression and action: New experimental paradigms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4242-4245
69. FF Chehab, ME Lim, R Lu: Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nature Genet* 1996; 12: 318-320
70. I Barash, C C Cheung, DS Weigle, H Ren, EB Kabisigting, JL Kujiper, DK Clifton, RA Steiner: Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996; 137: 3144-3147

71. RS Ahima, D Prabakaran, C Mantzoros, D Qu, B Lowell, E Maratos-Flier, J Flier: Role of leptin in the neuroendocrin response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-252
72. PD Finn, MJ Cunningham, KY Pau, HG Spies, DK Clifton, RA Steiner: The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. *Endocrinology* 1998; 139: 4652-4662
73. GM Lord, G Matarese, JK Howard, RJ Baker, SR Bloom, RI Lechler: Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901
74. JK Howard, GM Lord, G Matarese, S Vendetti, MA Ghatei, MA Ritter, RI Lechler, SR Bloom: Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest* 1999; 104: 1051-1059
75. WH Daughaday: Growth hormone, insulin-like growth factors, and acromegaly. In: *Endocrinology*. 3ª edición. LJ DeGroot (ed). Saunders Company, Philadelphia 1995: 303-340.
76. JI Jones, DR Clemmons: Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3-34.
77. JP Thissen, JM Ketelslegers, LE Underwood: Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994; 15: 80-101
78. M Pombo, CM Pombo, R Astorga, F Cordido, V Popovic, RV García-Mayor, C Diéguez, FF Casanueva: Regulation of growth hormone secretion by signals produced by the adipose tissue. *J Endocrinol Invest* 1999; 22 (5Suppl): 22-26
79. IS Farooqui, SA Jebb, G Langmack, E Lawrence, CH Cheetham, AM Prentice, IA Hughes, MA McCamish, S O'Rahilly: Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *New Engl J Med* 1999; 341: 879-884

80. SB Heymsfield, AS Greenberg, K Fujioka, RM Dixon, R Kushner, T Hunt, JA Lubina, J Petane, B Self, P Hunt, M McCamish: Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. A randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568-1575
81. G Paolisso, S Ammendola, A Del Buono, A Gambardella, M Riondino, MR Tagliamonte, MR Rizzo, C Carella, M Varricchio: Serum levels of insulin-like growth factor-I and IGF Binding Protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action, and cognitive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2204-2209
82. Llopis MA, Granada ML, Cuatrecasas G, Formiguera X, Sánchez-Planell L, Sanmartí A, Alastrué A, Rull M, Corominas A, Foz M: Growth hormone-binding protein directly depends on serum leptin levels in adults with different nutritional status. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2006-2011
83. CM Florkowski, GR Collier, PZ Zimmet, JH Livesey, EA Espiner, RA Donald: Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 769-773
84. K Berneis, S Vosmeer, U Keller: Effects of glucocorticoids and of growth hormone on serum leptin concentration in man. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 663-665
85. LF Hardie, N Guilhot, P Trayhurn: Regulation of leptin production in cultured mature white adipocytes. *Horm Metab Res* 1996; 28: 685-689
86. S Dagogo-Jack, SC Franklin, A Vijayan, J Liu, H Askari, SB Miller: Recombinant IGF-I therapy decreases plasma leptin concentration in patients with chronic renal insufficiency. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 1110-1115
87. MS Gill, AA Toogood, J Jones, PE Clayton, SM Shalet: Serum leptin response to the acute and chronic administration of growth hormone (GH) to elderly subjects with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1288-1295

88. E Carro, R Señaris, RV Considine, FF Casanueva, C Diéguez: Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology* 1997; 138: 2203-2206
89. D Cocchi, C De Gennaro, M Bagnasco, D Bonacci, EE Muller: Leptin regulates GH secretion in the rat by acting on GHRH and somatostatinergic functions. *J Endocrinol* 1999; 162: 95-99
90. BD Bennet, GP Solar, JQ Yuan, J Mathias, GR Thomas, W Matthews: A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6: 1170-1180
91. AA Mikhail, EX Beck, A Shafer, B Barut, JS Gbur, TJ Zupancic, AC Schwitzer, JA Cioff, G Lacaud, B Ouyang, G Keller, HR Snodgrass: Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood* 1997; 89: 1507-1512
92. X Casabiell, V Piñeiro, MA Tomé, R Peinó, C Diéguez, FF Casanueva: Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4270-4273
93. SG Hassink, DV Sheslow, E de Lancey, I Opentanova, RV Considine, JF Caro: Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996; 98: 201-203
94. RV García-Mayor, MA Andrade, M Ríos, M Lage, C Dieguez, FF Casanueva: Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2849-2855
95. CS Mantzoros, JS Flier, AD Rogol: A longitudinal assesment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1066-1070

96. CT Montague, IS Farooqi, JP Whitehead, MA Soos, H Rau, NJ Wareham, CP Sewter, JE Digby, SN Mohamed, JA Hurst, CH Cheetham, AR Earley, AH Barnett, JB Prins, S O'Rahilly: congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1998; 387: 903-908
97. A Strobel, T Issad, L Camoin, M Ozata, AD Strosberg: A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; 18: 213-215
98. M Maffei, M Stoffel, M Barone, B Moon, M Dammerman, E Ravussin, C Bogardus, DS Ludwig, JS Flier, M Talley, S Auerbach, M Friedman: Absence of mutations in the human OB gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes* 1996; 45: 679-682
99. T Niki, H Mori, Y Tamori, M Kishimoto-Hashiramoto, H Ueno, S Araki, J Masugui, N Sawant, H R Majithia, N Rais, M Hashiramoto, H Taniguchi, M Kasuga: Molecular screening in japanese and asian indian NIDDM patients associated with obesity. *Diabetes* 1996; 45: 675-678
100. H Krude, H Bieberman, W Luck, R Horn, G Brabant, A Grüters: Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155-157
101. JF Caro, JW Kolaczinsky, MR Nyce, JP Ohannesian, I Opentanova, WH Goldman, RB Lynn, P Zhang, MK Sinha, RV Considine: Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159-161
102. JL Halaas, C Boozer, J Blair-West, N Fidahusein, DA Denton, JM Friedman: Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8878-8883
103. KE Zakrzewska, I Cusin, A Sainsbury, F Rohner-Jeanrenaud, B Jeanrenaud: Glucocorticoides as counterregulatory hormones of leptin. Toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997; 46: 717-719

104. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M: Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996; 45: 984-987
105. GP McGregor, JF Desaga, K Ehlenz, A Fischer, F Heese, A Hegele, C Lammer, C Peisser, RE Lang: Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology* 1996; 137: 1501-1504
106. WH Yu, M Kimura, A Walczewska, S Karanth, SM McCann: Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1023-1028
107. J Licinio, C Mantzoros, AB Negrao, G Cizza, ML Wong, PB Bongiorno, GP Chrousos, B Karp, C Allen, JS Flier, PW Gold: Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary adrenal function. *Nat Med* 1997; 3: 575-579
108. EK Jackson, P Li: Human leptin may function as a diuretic/natriuretic hormone. *Hypertension* 1996; 28: 517
109. JC Dunbar, Y Hu, H Lu: Intracerebral leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1996; 46: 2040-2043
110. S Snitker, RE Pratley, M Nicolson, PA Tataranni, E Ravussin: Relationship between muscle sympathetic nerve activity and plasma leptin concentration. *Obes Res* 1997; 5: 338-340
111. EW Shek, MW Brands, JE Hall: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-411
112. F Kokot, A Wiecek, M Adamczak, I Ulman, U Spiechowicz, J Cieplak, J Mesjasz: Pathophysiological role of leptin in patients with chronic renal failure, in kidney transplant patients, in patients with essential hypertension, and in pregnant women with preeclampsia. *Artif organs* 1999; 23: 70-74

113. G Chen, K Koyama, X Yuan, Y Lee, Y-T Zhou, R O'Doherty, CB Newgard, RH Unger: Disappearance of body fat in normal rats induced by adenovirus-mediated leptin gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14795-14799
114. WG Haynes, WI Sivitz, DA Morgan, SA Walsh, AL Mark: Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997; 30: 619-623
115. CS Mantzoros, A Dunaif, JS Flier: Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1687-1691
116. GA Laughlin, AJ Morales, SSC Yen: Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: The role of insulin resistance/hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1692-1696
117. PR Brzechffa, AJ Jakimiuk, SK Agarwal, SR Weistman, RP Buyalos, DA Magoffin: Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4166-4169
118. C Karlsson, K Lindell, E Svensson, C Bergh, P Lind, H Billig, LM Carlsson, B Carlsson: Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4144-4148
119. J Hebebrand, J Van der Heyden, R Devos, W Köpp, S Herpertz, H Remschmidt, W Herzog: Plasma concentration of obese protein in anorexia nervosa. *Lancet* 1995; 346: 1624-1625
120. RK Stoving, JD Veldhuis, A Flyvbjerg, J Vinten, J Hangaard, OG Koldkjaer, J Kristiansen, C Hagen: Jointly amplified basal and pulsatile growth hormone secretion and increased process irregularity in women with anorexia nervosa: Indirect evidence for disruption of feedback regulation within the GH-insulin-like growth factor I axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2956-2063
121. ED Eckert, C Pomeroy, N Raymond, PF Kohler, P Thuras, CY Bowers: Leptin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 791-795

122. CS Mantzoros, JS Flier, MD Lesem, TD Brewerton, DC Jimmerson: Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1845-1851
123. C Grunfeld, C Zhao, J Fuller, A Pollock, A Moser, J Friedman, KR Feingold: Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the *ob* gene product, in hamsters. *J Clin Invest* 1996; 97: 2152-2157
124. C Grunfeld, M Pang, JK Shigenaga, P Jensen, R Lallone, J Friedman, KR Feingold: Serum leptin levels in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4342-4346
125. AL Hirschberg: Hormonal regulation of appetite and food intake. *Ann Med* 1998; 30: 7-20
126. ST Woods, RJ Seeley, D Porte Jr, MW Schwartz: Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280: 1378-1383
127. F Cumin, HP Baum, N Levens: Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 1120-1126
128. K Sharma, RV Considine, B Michael, SR Dunn, LS Weisberg, BR Kurnik, PB Kurnik, J O'Connor, M Sinha, JF Caro: Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1980-1985
129. T Shoji, Y Nishizawa, M Emoto, K Maekawa, H Hiura, S Tanaka, T Kawagishi, Y Okuno, H Morii: Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 676-679
130. P Stenvinkel: Leptin-A new hormone of definite interest for the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1099-1101

131. K Sharma, R V Considine: The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int* 1998; 53: 1483-1487
132. G Wolf, A Hamann, DC Han, U Helmchen, F Thaiss, FN Ziyadeh, RAK Stahl: Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 860-872
133. JK Howard, GM Lord, EJ Clutterback, MA Ghatei, CD Pusey, SR Bloom: Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci Colch* 1997; 93: 119-126
134. GA Young, G Woodrow, S Kendall, B Oldroyd, JH Turney, AM Brownjohn, MA Smith: Increased plasma/leptin fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2318-2323
135. P Clausen, PK Nielsen, K Olgaard, B Feldt-Rasmussen: The plasma leptin concentration is closely associated with the body fat mass in nondiabetic uremic patients. *Am J Nephrol* 1999; 19: 485-491
136. N Iida, T Murakami, M Yamada, M Sei, M Kuwajima, A Mizuno, Y Noma, T Aono, K Shima: Hyperleptinemia in chronic renal failure. *Horm Metab Res* 1996; 28: 724-727
137. O Heimbürger, F Lonnqvist, A Danielsson, J Nordenstrom, P Stenvinkel: Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1423-1430
138. E Merabet, S Dagogo Jack, DW Coyne, S Klein, JV Santiago, SP Hmiel, M Landt: Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 847-850
139. H Nakazono, Y Nagake, H Ichikawa, H Makino: Serum leptin concentrations in patients on Hemodialysis. *Nephron* 1998; 80: 35-40

140. Y Nishizawa, T Shoji, S Tanaka, M Yamashita, A Morita, M Emoto, T Tabata, T Inoue, H Morii: Plasma leptin level and its relationship with body composition in hemodialysis patients *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 655-661
141. S Dagogo Jack , F Ovalle, M Landt, B Gearing, DW Coyne: Hyperleptinemia in patients with end-stage renal disease undergoing CAPD. *Perit Dial Int* 1998; 18: 34-40
142. L Nordfors, F Lönnqvist, O Heimbürger, A Danielsson, M Schalling, P Stenvinkel: Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 54: 1267-1275
143. D Fouque, L Juillard, Y Lasne, A Tabakian, M Laville, M Joly, M Laville: Acute leptin regulation in end-stage renal failure: The role of growth hormone and IGF-I. *Kidney Int* 1998; 932-937
144. S Dagogo-Jack: Uremic hyperleptinemia: Adaptive or maladaptive. *Kidney Int* 1998; 54: 997-998
145. G Johannsson, BA Bengtsson, J Ahlmen: Double-blind, placebo-controlled study of growth hormone treatment in elderly patients undergoing chronic hemodialysis: anabolic effect and functional improvement. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 709-717
146. RG Parry, DW Johnson, DG Carey, M Hibbins, W Chang, D Purdie, RJ Rigby: Serum leptin correlates with fat mass but not energy intake in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998; 18: 569-575.
147. P Stenvinkel, O Heimbürger, J Lönnqvist, P Bány: Does the *ob* gene product leptin stimulate erythropoiesis in patients with chronic renal failure? *Kidney Int* 1998; 53: 1430-1431
148. GM Chertow, JM Lazarus: Malnutrition as a risk factor for morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. In: Nutritional management of renal disease. JD Kopple, SG Massry (eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1997: 257-276

149. M Wolfson: Causes, manifestations and assessment of malnutrition in chronic renal failure. In: Nutritional management of renal disease. JD Kopple, Massry SG (eds), Williams&Wilkins, Baltimore 1997: 245-256
150. GA Young, JD Kopple, B Lindholm, EF Vonesh, A de Vecchi, A Scalamogna, C Castelnova, DG Oreopoulos, GH Anderson, J Bergstrom, J DiChiro, D Gentile, A Nissenson, L Sakhrani, AM Brownjohn, KD Nolph, BF Prowant, CE Algrim, L Martis, KD Serkes: Nutritional assessment of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients: An international study. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 462-471
151. CA Pollock, LS Ibels, BJ Allen: Nutritional markers and survival in maintenance dialysis patients. *Nephron* 1996; 74: 625-641
152. Modification of diet in renal disease study group, JDKopple, WC Chumlea, JJ Gassman, DL Hollinger, BJ Maroni, D Merrill, LK Scherch, G Schulman, GS Zimmer: Relationship between GFR and nutritional status-results from the MDRD study (abstract) *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 335
153. WF Owen, NL Lew, Y Liu, EG Lowrie, JM Lazarus: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-1006
154. EG Lowrie, NL Lew: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am K Kidney Dis* 1990; 15: 458-482
155. EG Lowrie, WH Huang, NL Lew: Death risk predictors among peritoneal dialysis and hemodialysis patients: A preliminary comparison. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 220-228
156. MM Avram, P Goldwaser, M Erroa, PA Fein: Predictors of survival in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis patients: The importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 91-98

157. MM Avram, N Mittman, L Bonomini, J Chattopadhyay, P Fein: Markers for survival in dialysis: A seven-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 209-211
158. JD Kopple, W Zhu, NL Lew, EG Lowrie: Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 1136-1148
159. BP Teehan, CR Schleifer, JM Brown, MH Sigler, J Raimond: Urea kinetic analysis and clinical outcome on CAPD. A five year longitudinal study. *Adv Perit Dial* 1991; 6: 181-185
160. P Keshaviah, DN Churchill, K Thorpe, DW Taylor: Impact of nutrition on CAPD mortality (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 494
161. MR Jones: Preventing malnutrition in the long-term peritoneal dialysis patient. *Semin Dial* 1995; 8: 347-354
162. B Torún and F Chew: Protein-energy malnutrition. In: *Modern nutrition in health and disease*. Eight edition. ME Shils, JA Olson, M Shike (eds). Lea & Febiger Malvern, USA, 1994: 950-976
163. D Heber: Endocrine responses to starvation, malnutrition, and illness. En: *Endocrinology*. Leslie J DeGroot (ed). Saunders Company, Philadelphia 1995: 2663-2678
164. JD Kopple: Nutritional management of nondialyzed patients with chronic renal failure. In: *Nutritional management of renal disease*. JD Kopple, SG Massry (eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1997: 479-531
165. JD Kopple, X-L Gao, DP Qing: Dietary protein, urea nitrogen appearance and total nitrogen appearance in chronic renal failure and CAPD patients. *Kidney Int* 1997; 52: 486-494

166. JD Kopple, MR Jones, PR Keshaviah, J Bergström, RM Lindsay, J Moran, KD Nolph, BP Teehan: A proposed glossary for Dialysis kinetics. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 963-981
167. WC Chumlea, SS Guo, B Vellas: Assesment of protein-calorie nutrition. In: *Nutritonal managemente of renal disease*. JD Kopple and SG Massry (eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1997: 203-228
168. MJ Blumenkrantz, JD Kopple, RA Gutman, YK Chan, GL Barbour, C Roberts, FH Shen, V Gandhi, T Tucker, FK Curtis, SW Coburn: Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1598-1607
169. EE Nelson, CK Hong, AL Pesce, DW Peterson, S Singh, VE Pollak: Anthropometric norms for the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 32-37
170. FR Herrmann, C Safran, SE Levkoff, KL Minaker: Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmision. *Arch Intern Med* 1992; 152: 125-130
171. DN Churchill, DW Taylor, PR Keshaviah, for the CANUSA Study Group: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198-207
172. M Wolfson, MR Jones, JD Kopple: Amino acid losses during hemodislysis with infusion of amino acids and glucose. *Kidney Int* 1982; 21: 500-506
173. TA Ikizler, PJ Flakoll, RA Parker, RM Hakim: Aminoacid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 46: 830-837
174. O Heimbürger, A Alvestrand: Dietary requirements in Peritoneal Dialysis. *Semin Dial* 1997; 10: 86-93

175. GA Kaysen: Biological basis of hypalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2368-2376
176. AR Qureshi, A Alvestrand, A Danielsson, JC Divino-Filho, A Gutiérrez, B Lindholm, J Bergstrom: Factors predicting malnutrition in haemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53: 773-782
177. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA: Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 658-668
178. TA Ikizler, RL Wingard, J Harvell, Y Shyr, RM Hakim: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945-1951
179. P Stenvinkel, O Heimbürger, F Paultre, U Diczfalusy, T Wang, L Berglund, T Jogestrand: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-1911
180. RM Hakim: Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 1993; 44: 484-494
181. RM Hakim, N Levin: Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 125-137
182. L McCann: Malnutrition: detection and intervention. *Perit Dial Int* 1999; 19 (suppl 2): S527-S532
183. GM Chertow, K Ackert, NL Lew, J M Lazarus, EG Lowrie: Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 2512-2517
184. T Sanaka, M Shinobe, M Ando, N Hizuka, H Kawaguchi, H Nihei: IGF-I as an early indicator of malnutrition in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 1994; 67: 73-81

185. V Jacob, JEL Carpentier, S Salzano, V Naylor, G Wild, CB Brown, AM El Nahas: IGF-I, a marker of undernutrition in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 39-44
186. TF Parker, RL Wingard, L Husni, TA Ikizler, RA Parker, RM Hakim: Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 551-556
187. AS Detsky, JR McLaughlin, JP Baker: What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13
188. L McCann: Subjective global assessment as it pertains to the nutritional status of dialysis patients. *Dialysis and Transplantation* 1996; 25: 190-202
189. G Enia, C Sicuso, G Alati, C Zoccali: Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1094-1098
190. B Cianciaruso, G Brunori, JD Kopple, G Traverso, G Panarello, G Enia, P Strippoli, A DeVecchi, M Querques, G Viglino, E Vonesh, R Maiorca: Cross-sectional comparison of malnutrition in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis and Hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 475-486
191. YK Park: Comparison of nutritional status between peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl2): S523-S526
192. K Kalantar-Zadeh, E Dunne, K Nixon, K Kahn, GH Lee, M Kleiner, FC Luft: Near infra-red interactance for nutritional assessment of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 169-175
193. MS Abdullah, G Wild, V Jacob, A Milford-Ward, R Ryad, M Zanaty, M H Ali, AM El Nahas: Cytokines and the malnutrition of chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 237-242

194. R Lindsay, E Spanner, P Heidenheim, J Lefebure, A Hodsman, J Baird, M Allison: Which come first, Kt/V or PCR- chicken or egg? *Kidney Int* 1992; 42 (Suppl 38): S 32-S37
195. J Bergstrom, B Lindholm: Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int* 1993; 43 (Suppl 40): S39-S50
196. RM Hakim, J Breyer, N Ismail, G Schulman: Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 661-669
197. DS Guajardo y J Botella: Tratamiento de la insuficiencia renal crónica con hemodiálisis. En: *Insuficiencia Renal Crónica*. F Llach y F Valderrábano (eds), Norma, Madrid 1997; 831-902
198. MA Bajo, R Selgas: Adecuación en diálisis peritoneal. En: *La Diálisis Peritoneal*. J Montenegro y J Olivares (eds), DIBE, España 1999: 273-290
199. JT Daugirdas: La prescripción de hemodiálisis crónica: modelo cinético de la urea. En: *Manual de diálisis*. JT Daugirdas, TS Ing (eds), Masson, Barcelona 1996: 89-116
200. NFK-DOQI: Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl 2): S67-S136.
201. TA Depner and JT Daugirdas: Equations for normalized protein catabolic rate based on two-point modeling of hemodialysis urea kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 780-785
202. CA Stegeman, RM Huisman, B de Rouw, A Joostema, PE de Jong: Determination of protein catabolic rate in patients on chronic intermittent hemodialysis: Urea output measurements compared with dietary protein intake and with calculation of urea generation rate. *Am J Clin Nephrol* 1995; 25: 887-895

203. JT Daugirdas, D Scheneditz: Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow but not by conventional two-pool urea kinetic analysis. *ASAIO J* 1995; 41: M719-M724
204. HEMO study group, prepared by JT Daugirdas, TA Depner, FA Gotch, T Greene, P Keshaviah, NW Levin, G Schulman: Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the HEMO Pilot Study. *Kidney Int* 1997; 52: 1395-1405
205. JA Díaz-Buxo: Prescripción de diálisis peritoneal crónica. En: *Manual de diálisis*. JT Daugirdas y TS Ing (eds), Masson, Barcelona 1996: 295-311
206. AH Tzamaloukas, GH Murata: Computational formulas for clearance indices in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16: 13-14
207. PG Blake, JM Bargman, J Bick, P Cartier, MK Dasgupta, A Fine, SD Lavoie, E Spanner, PA Taylor: Guidelines for adequacy and nutrition in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: S311-S317
208. TA Ikizler, J Greene, RL Wingard, RA Parker, RM Hakim: Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1386-1391
209. JD Kopple: Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 1002-1009
210. M Pérez Fontán, A Rodríguez-Carmona, T. García Falcón, C Tresancos, C Fernández Rivera, F Valdés: Determinantes precoces de supervivencia en hemodiálisis hospitalaria y diálisis peritoneal. *Nefrología* 1999; 19: 61-69
211. SG Massry, M Smogorzewski: Carbohydrate metabolism in renal failure. En: *Nutritional management of renal disease*. JD Kopple, Massry SG (eds), Williams&Wilkins, Baltimore 1997: 63-76
212. RA DeFronzo, A Alvestrand, D Smith, R Hendler, E Hendler, J Wahren: Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981; 67: 563-568

213. AJ Garber: Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. *J Clin Invest* 1983; 71: 1806-1821
214. RJ Krieg, F Santos, JCM Chan: Growth hormone, insulin-like growth factor and the kidney. *Kidney Int* 1995; 48: 321-336
215. BR Bristian, KC MCCowen, S Chan: Protein-energy malnutrition in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 172-175
216. GA Kaysen: Inflammation nutritional state and outcome in end stage renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 242-250
217. PM Ridker, M Cushman, MJ Stampfer, RP Tracy, CH Hennekens: Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N engl J Med* 1997; 336: 973-979
218. BJ Pereira, L Shapiro, AJ King, ME Falagas, JA Strom, CA Dinarello: Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kindy Int* 1994; 45: 890-896
219. P Stenvinkel, O Heimbürger, B Lindholm, GA Kaysen, J Bergstrom: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-960.
220. KA Graham, THJ Goodship: The impact of maintenance hemodilaysis on protein and energy requeriments. *Semin Dial* 1997; 10: 82-86
221. O Heimbürger, B Lindholm, J Bergström: Nutritional effects and nutritional managemente of chronic peritoneal dialysis. En: *Nutritional management of renal disease*. JD Kopple, SG Massry (eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1997: 619-668

222. KR Ahmed, JD Kopple: Nutrition in maintenance hemodialysis patients. In: Nutritional management of renal disease. JD Kopple, Massry SG (eds.), Williams&Wilkins, Baltimore 1997: 563-600
223. RM Lindsay, E Spanner: A Hypothesis: the protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J Kidney Dis* 1989; 132: 382-389
224. A Kagan, Y Bar-Khayim: Role of peritoneal loss of albumin in the hypoalbuminemia of CAPD patients: Relationship to peritoneal transport of solutes. *Nephron* 1995; 71: 314-320
225. FX McCusker, BP Teehan, KE Thorpe, PR Keshaviah, DN Churchill: How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state?. *Kidney Int* 1996; 50 (suppl. 56): S56-S61
226. BJ Thunberg, A Swamy, RVM Cestera: Cross-sectional and longitudinal measurements in maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2005-2009
227. P Marckmann: Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1988; 29: 75-78
228. KD Nolph, HL Moore, B Prowant, M Meyer, ZJ Twardowski, R Khana, L Ponferrada, P Keshaviah: Cross sectional assessment of weekly urea and creatinine clearances and indices of nutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1993; 13: 178-183
229. V Jacob, PR Marchant, G Wild, CB Brown, PJ Moorhead, AM El Nahas: Nutritional profile of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Nephron* 1995; 71: 16-22
230. YQ Ge, ZL Wu, YZ Xu, LT Liao: Study on nutritional status of maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1998; 50: 309-314

231. PY Schoenfeld, RR Henry, NM Laird, DM Roxe: Assessment of nutritional status of the National Cooperative Dialysis Study population. *Kidney Int* 1983; 23 (Suppl 13): S80-S88
232. IH Khan, GRD Catto, N Edward, AM MacLeod: Death during the first 90 days of dialysis: a case control study. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 276-280
233. TFI Parker, NM Laird, EG Lowrie: Comparison of the study groups in the national cooperative dialysis study and a description of morbidity, mortality, and patient withdrawal. *Kidney Int* 1983; 23 (Suppl 13): S24-S29
234. DN Churchill, DW Taylor, RJ Cook, P LaPlante, P Barre, P Cartier, WP Fay, MB Goldstein, K Jindal, H Mandin, et al: Canadian HD morbidity study. *Am J Kidney disease* 1992; 19: 214-234
235. DN Churchill: An evidence based approach to earlier initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 899-906
236. MB Goldstein, C Deziel, DJ Hirsch, P Hoult, A Levin, P Sohi, KJ Taub, D Watson: Clinical practice guidelines for the delivery of hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: S287-S321
237. CJ Foulks: Intradialytic parenteral nutrition. En: *Nutritional management of renal disease*. JD Kopple, SG Massry (eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1997: 601-618
238. PG Blake: Growth hormone and malnutrition in dialysis patients. *Perit Dial Int* 1995; 15: 210-216
239. JD Kopple, H Ding, DP Qing: Physiology and potential use of insulin-like growth factor 1 in acute and chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 1): S34-S39

240. JD Kopple: The rationale for the use of growth hormone or insulin-like growth factor I in adult patients with renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18: 269-275
241. TR Ziegler, JM Lazarus, LS Young, R Hakim, DW Wilmore: Effects of recombinant human growth hormone in adults receiving maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 1130-1135
242. TA Ikizler, RL Wingard, JA Breyer, G Schulman, RA Parker, RM Hakim: Short term effects of recombinant human growth hormone in CAPD patients. *Kidney Int* 1994, 46: 1178-1183
243. P Iglesias, JJ Díez, MJ Fernández Reyes, A Aguilera, S Burgues, J Martínez-Ara, JL Miguel, A Gómez-Pan, R Selgas: Recombinant human growth hormone therapy in malnourished dialysis patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 454-463
244. E Shamir, S Peng, D Fouque, JD Kopple: Effect of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) on nitrogen balance in malnourished CAPD patients (abstract) *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 587
245. M Odamaki, R Furuya, T Yoneyama, M Nishikino, I Hibi, K Miyaji, H Kumagai: Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 361-368
246. P Stenvinkel, B Lindholm, F Lönnqvist, K Katzarski, O Heimbürger: Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1303-1309
247. M Daschner, B Tönshoff, WF Blum, P Englaro, AM Wingen, F Schaeffer, E Whül, W Rascher, O Mehls: Inappropriate elevation of serum leptin levels in children with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1074-1079
248. J Alastrué, M Rull, I Camps, C Ginesta, MR Melús, JA Salvá: Nuevas normas y consejos en la valoración de los parámetros antropométricos en nuestra

- población: índice adiposo-muscular, índices ponderales y tablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 223-236
249. M Arias: Estudio de la función renal. En: *Nefrología Clínica*. LH Avendaño (ed), Editorial Médica Panamericana, Madrid 1997: 96-101
250. P Keshaviah: Adequacy of CAPD: a quantitative approach. *Kidney Int* 1992; 42 (Suppl 38): S160-S164
251. JT Daugirdas, TA Depner: A nomogram approach to hemodialysis urea modeling. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 33-40
252. JO Martín, AA Melgar, MA Bajo, RG Ramón, CG Roldán, AM Carrasco, JM Martínez, JP Contreras, MP Fontán, A Rodríguez-Carmona: Diálisis Peritoneal (I). En: *Normas de actuación clínica en Nefrología*. Sociedad Española de Nefrología, Ediciones Harcourt España, Madrid 1999: 135-188
253. A Rodríguez-Carmona, M Pérez Fontán: Diálisis Peritoneal en situaciones especiales: cardiópatas, ancianos, hepatópatas y diabéticos. En: *Manual de Nefrología clínica, diálisis y trasplante renal*. VL Sellarés, AT Ramírez, DH Marrero, JC Ayús (eds), Harcourt Brace, Madrid 1998: 765-776
254. F. Lönnqvist, L. Nordorfs, M. Schalling: Leptin and its potential role in human obesity. *J Intern Med* 1999; 245: 643-652
255. F Kokot, M Adamczak, A Wiecek, U Spiechowicz, J Mesjasz: Plasma immunoreactive leptin and neuropeptide Y levels in kidney transplant patients. *Am J Nephrology* 1999; 19: 28-33
256. A Rodríguez-Carmona, M Pérez Fontán, F Cordido, T García Falcón, J García-Buela: Hyperleptinemia is not correlated with markers of protein malnutrition in chronic renal failure. A cross-sectional study in predialysis, peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Nephron* 2000; 86: 274-280

257. M Landt, CA Parvin, S Dagogo-Jack, B Bryant, DW Coyne: Leptin elimination in hyperleptinaemic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 732-737
258. T Wideroe, LC Smeby, OL Myking: Plasma concentrations and transperitoneal transport of native insulin and C-peptide in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1984; 25: 82-87
259. D W Coyne, S Dagogo-Jack, S Klein, E Merabet, J Audrain, M Landt: High-flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1031-1035
260. Y Tsujimoto, T Shoji, T Tabata, A Morita, M Emoto, Y Nishizawa, H Morii: Leptin in peritoneal dialysate from Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 832-838
261. W Arkouche, L Juillard, E Delawari, Y Lasne, F Combarous, R Sibaï-Galland, J Traeger, M Laville, D Fouque: Peritoneal clearance of leptin in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 839-844
262. RV Considine, JF Caro: Pleiotropic cellular effects of leptin. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 1999; 6: 163-169
263. V Emilsson, Y-L Liu, M Cawthorne, NM Morton, M Davenport: Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997; 46: 313-316
264. M Shigemoto, S Nishi, Y Ogawa, N Isse, N Matsuoka, T Tanaka, N Azuma, H Masuzaki, H Nishimura, Y Yoshimasa, K Hosoda, K Nakao: Molecular screening of both the promoter and the protein coding regions in the human *ob* gene in Japanese obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 511-513
265. V De Precigout, P Chauveau, C Delclaux, W El Haggan, L Baillet, N Barthe, A Gobinet, C Combe, M Aparicio: No change of hyperleptinemia despite a

- decrease in insulin concentration in patients with chronic renal failure on a supplemented very low protein diet. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1201-1206
266. PI Nevalainen, JT Lahtela, J Mustonen, A Pasternack: Intraperitoneal insulin reduces plasma leptin concentration in diabetic patients on CAPD. *Perit Dial Int* 2000; 20: 27-32
267. A Kagan, N Haran, L Leschinsky, N Shuali, J Rapoport: Leptin in CAPD patients: serum concentrations and peritoneal loss. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 400-405
268. O Heimbürger, T Wang, F Lönnqvist, P Stenvinkel: Peritoneal clearance of leptin in CAPD patients: impact of local insulin administration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 723-727
269. F Cordido, FF Casanueva, JI Vidal, C Diéguez: Study of insulin-like growth factor I in human obesity. *Horm Res* 1991; 36: 187-191
270. G Van Den Berghe, P Wouters, L Carlsson, RC Baxter, R Bouillon, C Y Bowers: Leptin levels in protracted critical illness: Effects of growth hormone-secretagogues and thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3062-3070
271. F Cordido, R Peinó, C Alvarez, F Casanueva, C Diéguez: Impaired growth hormone secretion in obese subjects is partially reversed by acipimox-mediated plasma free fatty acid depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 909-913
272. KL Johansen, K Mulligan, V Tai, M Schambelan: Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1080-1084
273. JS Flier, DW Foster: Eating disorders: Obesity, anorexia nervosa and bulimia nervosa. En: *Williams' Textbook of Endocrinology*. Wilson JD, Foster dw, Kronenberg HM and Reed Larsen P (eds), WB Saunders, Philadelphia 1998: 1061-1097

274. M Maiorca, GC Cancarini, C Camerini, G Brunori, E Manili, E Movilli, P Feller, S Mombelloni: Is CAPD competitive with hemodialysis for long-term treatment of uraemic patients? *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 244-253
275. CWH de Fijter, LP Oe, MW Fijter, J van den Meulen, AJM Donker, PMJM de Vries: Is serum albumin a marker for nutritional status in dialysis patients? (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 402
276. A Kagan, Y Altman, Z Zadik, Y Bar-Khayim: Insulin-like growth factor-I in patients on CAPD and hemodialysis: relationship to body weight and albumin level. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 234-238

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Servicio de Bibliotecas



1700744462