

# Efectos de la desnutrición proteica gestacional en el desarrollo renal y evolución hasta los cuatro meses de vida

MARIA E. MACAGNO<sup>1</sup>, MARIA C. COURREGES<sup>2</sup>, NESTOR R. LAGO<sup>3</sup>,  
ALBERTO J. MONSERRAT<sup>4</sup>

## RESUMEN

Numerosos trabajos indican que la etiología de la hipertensión arterial esencial estaría condicionada por múltiples factores, no sólo aquellos derivados de la herencia, sino también factores ambientales y nutricionales. Se ha sugerido que influencias prenatales no genéticas predispondrían al desarrollo de esta entidad, como una disminución de nefrones, que condicionaría la evolución hacia la enfermedad renal crónica. Este trabajo tiene el objetivo de determinar la influencia de la desnutrición proteica gestacional sobre el desarrollo renal y la evolución posterior de la función renal y la presión arterial. Se alimentaron ratas Wistar con dietas isocalóricas que contenían el 8% o el 20% de proteína durante toda la gestación, y con dieta comercial durante la lactancia. Las crías de los dos grupos fueron destetadas a los 21 días de vida y mantenidas con dieta comercial hasta el sacrificio, al cuarto mes de vida. Se midieron la tensión arterial sistólica y la proteinuria mensualmente y la urea y la creatinina séricas, al sacrificio. Los resultados indicaron una disminución significativa en el número de glomérulos en el grupo hipoproteico *versus* el normoproteico, así como un aumento en el diámetro glomerular y alteración en los valores de proteinuria al cuarto mes ( $p < 0,05$ ). No se hallaron diferencias significativas entre los distintos grupos con respecto a los valores de tensión arterial sistólica y demás parámetros. Esto indicaría que la restricción proteica gestacional disminuye el número de glomérulos determinando el desarrollo de proteinuria e hipertrofia glomerular, lo que podría condicionar la progresión hacia la enfermedad renal crónica e hipertensión arterial. REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 540-547.

*Palabras clave* Hipertensión arterial - Glomérulos - Desnutrición proteica gestacional - Desarrollo renal

## INTRODUCCION

Numerosos trabajos indicarían que la etiología de la hipertensión arterial esencial (HTA) estaría condicionada por múltiples factores, no sólo los derivados de la herencia, que explicarían el 20% al 40% de los casos, sino también ambientales y nutricionales. (1, 2) Se ha sugerido que influencias prenatales no genéticas predispondrían al desarrollo de esta enti-

dad, influencias como el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), que podría caracterizarse como un probable inductor de la "programación prenatal de la HTA". (3-5) El RCIU estaría asociado con enfermedades cardiovasculares en la edad adulta y con el desarrollo de muchos de sus factores de riesgo, como la resistencia a la insulina. Se cree que se generaría algún grado de adaptación fetal, lo que oca-

---

Fuentes de apoyo: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad de Buenos Aires

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina, Universidad de Buenos Aires

<sup>2</sup> Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires

<sup>3</sup> Doctor en Medicina, Universidad de Buenos Aires

<sup>4</sup> Doctor en Medicina, Universidad de Buenos Aires. Miembro de la Carrera de Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

Trabajo recibido para su publicación: 10/9/01. Aceptado: 20/10/01

*Dirección para separatas:* Dr. Alberto J. Monserrat - Patología Experimental, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires - J. E. Uriburu 950, 5° Piso, Buenos Aires, Argentina - Tel.: 4508-3602 - e-mail: ajmonserrat@aol.com

sionaría o programaría cambios permanentes en el sistema vascular y endocrino que en el tiempo se manifestarían como un aumento en la presión arterial. (6) El RCIU se define como la disminución de más del 10% del peso fetal esperado para la edad gestacional; los dos tercios de los casos estarían causados por factores ambientales (nutrición materna, hipoxia fetal, etc.). (7, 8) Esta alteración en el crecimiento fetal podría afectar el desarrollo normal intraútero del riñón, órgano extremadamente vulnerable a los efectos adversos de los factores de retardo del crecimiento, causando una disminución en el número total de glomérulos, (9, 10) lo que a su vez traería aparejada la progresión a la enfermedad renal crónica y a la aparición de HTA, (1) posiblemente por una alteración en la expresión del gen de renina y por ende en el eje renina-angiotensina-aldosterona. (12, 13) Actualmente, diversos trabajos manifiestan que existe una gran variabilidad en el número de glomérulos en la población humana sana, que seguiría una distribución gaussiana. (14) Este número está determinado desde el nacimiento, dado que en la vida extrauterina no se forman nuevos nefrones, (15) a diferencia de las ratas, cuya nefrogénesis continúa en los primeros días de vida extrauterina. (16) El valor de la media en los seres humanos es de aproximadamente 600.000, con una variación de 300.000 a 1.200.000 glomérulos. Así, individuos con oligomeganefronia congénita, es decir, con disminución total del número de glomérulos, eventualmente desarrollan glomeruloesclerosis y enfermedad renal terminal. (17) En crías de rata, esta disminución puede ser inducida por isquemia uterina, por deficiencia gestacional de proteínas o de vitamina A o por drogas. (18)

En los seres humanos, luego de que el volumen de filtrado glomerular cae por debajo del 50% de los valores normales, sobreviene una pérdida progresiva de la función renal, aun cuando la enfermedad original cese. (11) En las ratas, este fenómeno se evidencia cuando se realiza la ablación parcial de la masa renal, lo cual lleva a la aparición de HTA, proteinuria, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial. En respuesta a la reducción de la masa renal, en los nefrones remanentes suceden cambios en la estructura y en la función, que incluyen la hipertrofia glomerular y el aumento del filtrado por parte de los glomérulos remanentes en un intento de satisfacer las demandas excretoras del organismo. (19) Las consecuencias en el largo plazo de la adaptación renal compensatoria en animales que experimentan pérdida de nefrones en la gestación no se ha estudiado extensamente, en particular cuando la disminución es leve.

Finalmente, cabe mencionar que el RCIU representa el 23,8% o alrededor de 30.000.000 de recién

nacidos en el mundo por año, de los cuales el 5% son latinoamericanos. Así, puede percibirse el fuerte impacto que esto representa en la salud pública y en el desarrollo social de América latina. (20)

El presente trabajo se llevó a cabo con el objetivo de estudiar en ratas el efecto de la desnutrición proteica durante la gestación sobre el desarrollo renal, en particular sobre el número de glomérulos de las crías y de evaluar en el tiempo la posible existencia de alteraciones en los parámetros de funcionalidad y morfología renal y desarrollo de HTA.

## MATERIAL Y METODO

Se utilizaron ratas Wistar hembras de 200 a 300 g de peso y de 2 a 4 meses de edad (Bioterio del Departamento de Patología, Facultad de Medicina), las cuales, a partir del primer día de preñez, detectado por la presencia de tapón mucoso, se dividieron en dos grupos: el primero fue alimentado con una dieta con un contenido proteico del 8% y el segundo con una dieta con un contenido proteico del 20% o grupo normoproteico (Tabla 1). Todas las dietas fueron isocalóricas. (Estas dietas se adquirieron en ICN Pharmaceuticals Inc., Costa Mesa, California, USA.) Los dos grupos tuvieron libre acceso a la ingesta de agua y alimento durante toda la preñez.

Las ratas de los dos grupos, a partir del nacimiento de las crías (de las cuales se conservaron hasta 10 por camada) y durante toda la lactancia fueron alimentadas con dieta comercial estándar (Cooperación Argentina). El peso corporal al nacer es un promedio "ponderado" de las distintas camadas. Luego del destete, a los 21 días, las crías de los grupos fueron alimentadas con la misma dieta comercial estándar, con control diario de peso y de ingesta de alimento hasta el momento del sacrificio. Mensualmente se midió la tensión arterial sistólica (TAS) en animales no anestesiados mediante la detección de los pulsos de la arteria de la cola. Para esto los animales se colocaron en un cuarto a 27°C durante 20 minutos antes de la medición para favorecer la vasodilatación; luego se les colocó un manguito de 15 mm de diá-

Tabla 1  
Composición de las dietas utilizadas (g/100 g)

	Proteína 8%*	Proteína 20%†
Caseína	9,19541	22,98881
Aceite de maíz	4,90805	4,77011
Sacarosa	59,10345	47,10345
Celulosa	6,79309	5,13793
Mezcla de vitaminas	1,00000	1,00000
Mezcla de sales	4,00000	4,00000
Fécula de maíz	15,00000	15,00000

\* Dieta ICN USA, N° de catálogo 960256.

† Dieta ICN USA, N° de catálogo 960260.

metro en la cola y se llevó la presión del manguito hasta 300 mm Hg. Los pulsos se midieron durante la expulsión del aire a una velocidad de 3 mm Hg por segundo. La TAS se determinó por triplicado en cada animal. También mensualmente, los animales se colocaron en jaulas metabólicas individuales y se recogió la orina excretada en 24 horas. Durante este período los animales recibieron agua *ad libitum*, pero no alimento para evitar la contaminación de la orina. Se midieron los volúmenes de orina excretada, se centrifugaron y se fraccionaron y se conservaron a -20°C hasta la determinación de proteínas por el método de Bradford (método fotocolorimétrico). La proteinuria se expresó como mg de proteínas excretadas en 24 horas.

Los animales provenientes de todos los grupos fueron sacrificados al cuarto mes de vida (16 semanas de edad). Se extrajo suero para la determinación de urea y creatinina en el momento del sacrificio. Se empleó EDTA como anticoagulante. Se utilizaron equipos Wiener, método enzimático y colorimétrico, respectivamente. Las concentraciones de urea y creatinina se expresan en mg/dl.

Se extrajeron los riñones y el izquierdo se utilizó para estudios anatomopatológicos, fijado en formol buffer e incluido en Histoplast y los cortes se colorearon con hematoxilina-eosina y PAS (ácido peryódico de Schiff). El grado de esclerosis glomerular se analizó mediante el índice de Raji (21) y el de fibrosis intersticial mediante el índice de Shih. (22)

El riñón derecho se utilizó para el recuento del número de glomérulos, con el método de Damadian y colaboradores modificado, (23) que se describe brevemente. Se descapsuló el órgano y se prosiguió con su digestión ácida en ácido clorhídrico al 50% V/V en un baño a 37°C durante 90 minutos. Luego se realizó la centrifugación a 2.000 rpm durante 10 minutos, se desechó el sobrenadante y se resuspendió el sedimento en 200 ml de agua destilada a 4°C durante 120 minutos. Se homogeneizó la muestra y se tomaron 10 alícuotas de 50 µl, que se colocaron en sendos portaobjetos. Con un microscopio óptico invertido y un objetivo x 40 se realizó el recuento de glomérulos por alícuota, se tomó el promedio de las

10 alícuotas y se calculó el número de glomérulos. El número de glomérulos totales por rata se calculó mediante la fórmula: [(N° de glomérulos riñón derecho/peso riñón derecho) × Σ peso ambos riñones]. Con un ocular micrometrado se midieron dos diámetros perpendiculares entre sí de cada glomérulo y de esta manera se obtuvo el diámetro final de cada corpúsculo.

#### Estadística

El análisis estadístico se realizó mediante una prueba de ANOVA para dos factores seguida de una prueba de Tukey-Kramer. Se consideró que la diferencia era significativa cuando  $p < 0,05$ . Todos los resultados se expresan como media ± desvío estándar (DE).

#### RESULTADOS

En las Tablas 2 y 3 se resumen los resultados obtenidos en las crías provenientes de los diferentes grupos analizados, separados por sexo. Las crías macho, no así las hembras, provenientes de una gestación con dieta de 8% de proteínas, presentaron una disminución del peso corporal al nacer respecto del grupo proveniente de una gestación con dieta con el 20% de proteínas; sus pesos en el momento del sacrificio eran similares.

El peso de los riñones no mostró diferencias significativas entre los grupos.

Tanto los machos como las hembras provenientes de los grupos de gestación con bajo contenido proteico presentaron un número menor ( $p < 0,05$ ) de glomérulos, con respecto al grupo control o normoproteico (los machos provenientes de madres gestantes con 8% de proteínas presentaron una disminución del 33% y las hembras del mismo grupo, del 15%).

A los cuatro meses de vida se observó un aumento en el diámetro de los glomérulos provenientes de la gestación con 8% de proteínas respecto de los provenientes de la gestación con 20% de proteínas.

En los estudios histopatológicos y en los índices de esclerosis glomerular y fibrosis intersticial no se encontraron alteraciones significativas ni diferencias entre los grupos.

Tabla 2  
Pesos corporal y renal y número de glomérulos al cuarto mes de vida

Sexo	Dieta	N	Peso nacimiento (g)	Peso final (g)	Peso ambos riñones (g)	N° total glomérulos
Hembras	8%	12	5,5 ± 0,5	282,3 ± 24,5	2,7594 ± 0,3346	39.354 ± 7.039*
	20%	18	6,8 ± 1,3	263,5 ± 37,4	2,6016 ± 0,4995	46.391 ± 6.591
Machos	8%	16	5,0 ± 0,3*	443,9 ± 42,5	2,6654 ± 0,2384	39.224 ± 1.282*
	20%	7	6,4 ± 0,3	446,1 ± 36,3	2,7861 ± 0,1905	58.612 ± 9.487

Media ± DE.

\*:  $p < 0,05$  versus dieta 20%.

Solamente se indica significación de hembras 8% versus 20% y machos 8% versus 20%.

Tabla 3  
Diámetro glomerular e indicadores de función renal al cuarto mes de vida

Sexo	Dieta	N	Diámetro glomerular ( $\mu\text{m}$ )	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)
Hembras	8%	12	148,1 $\pm$ 9,5*	41,50 $\pm$ 14,54	0,59 $\pm$ 0,17
	20%	18	128,6 $\pm$ 11,5	43,06 $\pm$ 10,66	0,67 $\pm$ 0,18
Machos	8%	16	143,9 $\pm$ 9,9*	47,06 $\pm$ 16,24	0,78 $\pm$ 0,28
	20%	7	131,5 $\pm$ 7,7	42,43 $\pm$ 12,89	0,62 $\pm$ 0,18

Media  $\pm$  DE.

\*:  $p < 0,05$  versus dieta 20%.

Solamente se indica significación de hembras 8% versus 20% y machos 8% versus 20%.

El estudio en función del tiempo de la tensión arterial sistémica no revela diferencias significativas entre los grupos, hasta el cuarto mes de vida (Gráfico 1).

El análisis de proteinuria en función del tiempo reveló diferencias significativas entre el grupo gestado con dietas con el 8% de proteínas y el gestado con el 20%, al cuarto mes de vida (Gráfico 2).

El análisis del contenido de urea y creatinina en suero no reveló diferencias significativas entre ambos grupos experimentales.

## DISCUSION

Es conocido el papel fundamental del riñón como regulador de la presión arterial en el largo plazo debido a su capacidad de compensar un aumento de la presión de perfusión renal con un aumento de la natriuresis y la diuresis. Esto está avalado por diversos trabajos experimentales que demuestran que el aumento de la presión arterial se debe, en gran parte, a una incapacidad del riñón de excretar sodio en condiciones de un aporte excesivo de éste, debido a una relación presión-natriuresis anómala. (24) Así, este órgano suele reconocerse como un contri-

buyente en el desarrollo y la persistencia de hipertensión arterial esencial, mediante la alteración de la natriuresis, dado que no disminuye la secreción de aldosterona ni aumenta el factor natriurético, lo cual restauraría la presión arterial a niveles normotensivos por su influencia en el volumen intravascular. (1, 2) Trabajos realizados sobre trasplantes renales en ratas hipertensas y normotensas sugieren que la HTA sistémica en su mayor parte está determinada por factores correspondientes al riñón del dador más que por factores propios del receptor. (25) En seres humanos se obtuvieron resultados similares. (26, 27)

En 1988, Brenner y colaboradores, (3) basados sobre varias asociaciones clínicas y experimentales,

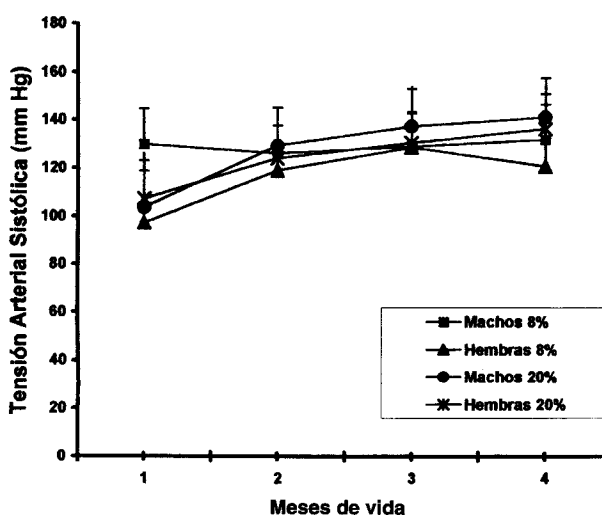


Gráfico 1. Evolución de la tensión arterial sistólica durante los cuatro meses de vida.

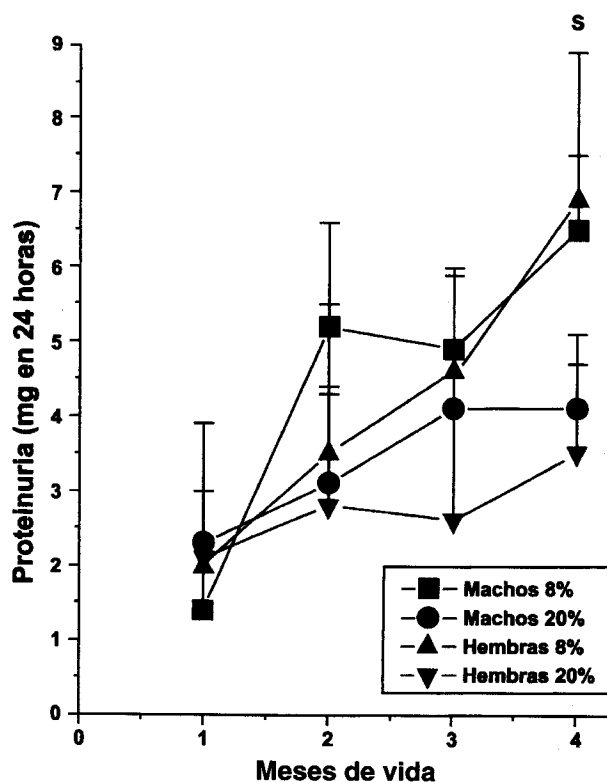


Gráfico 2. Evolución de la proteinuria durante los cuatro meses de vida.

sugirieron que la HTA esencial podría ser el resultado de una "disminución intraútero del área de la superficie filtrante glomerular total, debida al déficit en el número de nefrones y/o en la superficie de filtración por glomérulo". Esta situación traería aparejada la disminución de la capacidad de excreción de sodio, lo que podría influir profundamente en la regulación de la presión arterial. Otros modelos experimentales que relacionan el desarrollo de HTA en el tiempo por la disminución de la masa renal y, por ende, de la superficie de filtración glomerular, son aquellos que utilizan la ablación renal parcial mediante 5/6 nefrectomías o mediante ligaduras de los pedículos de la arteria renal, produciendo zonas isquémicas por infartos localizados. (28, 29) Cuando se produce una reducción de la masa renal, ocurre una disminución de la excreción de sodio, lo que ocasiona un aumento de la presión arterial sistémica y de la presión capilar glomerular. Esto incrementa el filtrado glomerular en los nefrones remanentes, en forma proporcional a la pérdida renal. Concisamente, cuando se realiza la reducción de la masa renal, se produce la caída de la resistencia vascular en la arteria aferente ( $R_A$ ) y en la eferente ( $R_E$ ) del ovillo capilar glomerular, que es más notoria en la primera. Así, el flujo plasmático dentro del glomérulo aumenta, y dada la diferencia entre la arteriola aferente y eferente en la caída de la resistencia vascular, la presión hidráulica del capilar glomerular ( $P_{GC}$ ) también se incrementa. De esta manera, aumenta el filtrado glomerular por nefrón (SNGFR), lo cual trae aparejadas adaptaciones morfológicas y funcionales en el glomérulo.

$$R_A \downarrow \downarrow \text{ y } R_E \downarrow$$

$$\therefore \uparrow Q_A + \uparrow P_{GC} \Rightarrow \text{SNGFR (19)}$$

Así, la HTA desarrollada en la vida posnatal se postula como un factor contribuyente al desarrollo de hipertensión capilar glomerular y eventualmente de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, reduciéndose así aun más la superficie de filtración glomerular y perpetuándose de esta forma un círculo vicioso de mal pronóstico. (19)

Con el tiempo, estas alteraciones devendrían en el desarrollo de daño renal progresivo, que llevaría a la aparición de alguna patología renal severa, como la insuficiencia.

El déficit prenatal en la superficie de filtración glomerular desarrollaría manifestaciones diversas de enfermedad renal; la carga hemodinámica, cuando existe una disminución de esta superficie filtrante (HTA sistémica e hipertensión capilar glomerular), podría afectar a algunos individuos menos capaces de mantener la función renal normal luego de una

agresión inicial que a otros que nacen con una superficie filtrante glomerular mayor, (2) con lo que la susceptibilidad de los individuos de padecer HTA es variable. Es de esta manera que Mackenzie, Lawler y Brenner, en 1996, sugirieron que la deficiencia en el número total de nefrones podría actuar en la historia natural de la HTA en dos niveles: en primer lugar, a través de la restricción de la excreción de sodio; segundo, al colocar a los individuos en un punto más avanzado y susceptible de desarrollo de insuficiencia renal crónica con incremento en la pérdida de nefrones, lo que se acompaña de HTA sistémica. (4)

Como ya se dijo, en la población humana existe una gran variabilidad en el número de glomérulos por riñón. Esto podría ser un factor condicionante, no sólo en el desarrollo de enfermedades renales crónicas en la vida adulta, sino también en el desarrollo de otras entidades como la HTA. Trastornos nutricionales intrauterinos predisponen al desarrollo de diversas patologías en la vida extrauterina, que incluyen las enfermedades cardiovasculares y la HTA. (30, 31)

Los resultados obtenidos en el presente trabajo corroboran el hecho de que la deficiencia proteica gestacional afecta el desarrollo renal, con una reducción significativa del número de nefrones de manera irreversible, a pesar de la nefrogénesis extrauterina que se produce en las ratas en sus primeros días de vida. En trabajos realizados por diferentes autores y en estudios propios (32-37) notamos que el porcentaje de proteína de las diversas dietas utilizadas durante el período gestacional condiciona notablemente a la disminución de peso de las crías al nacer y a la aparición de RCIU, lo que podría explicar la alteración en la nefrogénesis intrauterina, dada la escasez de nutrientes esenciales para el desarrollo plástico de los órganos y, en particular, de sus componentes. Así, cuando utilizamos una dieta con un contenido proteico del 4% en ratas gestantes observamos una disminución importante del peso al nacer en las crías, compatible con RCIU; otros autores refirieron hechos similares cuando el contenido proteico era del 6%. En cambio, cuando se utilizó una concentración proteica del 9% no se apreciaron diferencias significativas respecto del grupo control o normoproteico. Cabe aclarar que no se tienen datos que asocien una disminución del número de glomérulos con una dieta con concentración de proteína del 9%. En estudios experimentales previos en los que se utilizaron dietas con 8% de proteína encontramos un número menor de glomérulos sin disminución de peso al nacer. En cambio, en este trabajo, donde también se utilizó una concentración proteica del 8%, se obtuvo una disminución de peso significativa aunque no notoria en el grupo de los machos, considerando el peso al nacimiento en relación

con el grupo 20% o normoproteico. Parecería que nos encontramos ante una concentración proteica nutricional límite o *borderline*, que estaría asociada o no con el desarrollo de RCIU, a partir de la cual su disminución en la composición de las dietas determinaría la aparición de esta entidad y de un número menor de nefrones.

En este modelo también comienzan a detectarse alteraciones en la función renal, que se manifiestan por el desarrollo de proteinuria asociada con la desnutrición gestacional y con la disminución del número de nefrones, así como con la aparición de un aumento del diámetro glomerular, lo cual estaría indicando una adaptación reciente del riñón a esta reducción de unidades filtrantes. Brevemente, cabe recordar que la proteinuria es una manifestación clara de lesión glomerular, y que su evolución, si la lesión es severa, se caracteriza por presentar diversos signos y síntomas clínicos como edemas, hipoproteinemia, hiperlipidemia, alteración en la coagulación, procesos infecciosos, etc. Desde el punto de vista de la funcionalidad renal, la hiperfiltración de macromoléculas como la albúmina trae aparejado con el tiempo, por una parte, un aumento de la matriz y la celularidad mesangial y, por otra, la activación de las células epiteliales del túbulo proximal que sintetizarían diversas sustancias vasoactivas e inflamatorias como citoquinas, las cuales favorecerían el reclutamiento y la activación de células inflamatorias dentro del intersticio renal y el desarrollo de una reacción que promovería la producción de matriz extracelular, con desarrollo de esclerosis glomerular, fibrosis y, posteriormente, falla renal. (38)

Con respecto a los valores de TAS obtenidos, no se evidencian diferencias significativas entre ambos grupos experimentales, en consonancia con metaanálisis elaborados por Merlet-Bénichou y colaboradores, (39) quienes, habiendo realizado profundos estudios sobre diversos trabajos publicados sobre este tema, sugieren que la restricción proteica gestacional no sería suficiente para condicionar el desarrollo de HTA en la vida adulta, aun cuando genere déficit en el número de glomérulos. Se puede apreciar, de todas maneras, una tendencia al aumento en las cifras de TAS en el tiempo, lo cual se correlaciona con otros estudios similares; (40, 41) asimismo, nuestros resultados se oponen a los de otros trabajos que informan la elevación de la TAS a partir del segundo mes de vida y que sugieren que posiblemente estaría asociada con factores hormonales o nutricionales o con ambos, aunque el hecho de haber utilizado otra variedad de animales (Sprague-Dawley *versus* Wistar) y diferentes concentraciones de proteína en la dieta podría explicar esta diferencia. (37, 42) Actualmente, y continuando con la búsqueda de la génesis de la HTA, se están realizando

diferentes estudios epidemiológicos (43, 44) en los que se analiza la existencia de la posible correlación entre el bajo peso al nacer y el aumento de la TAS. Zhang y colaboradores (43) trabajaron con gemelos de siete años, uno de ellos con bajo peso al nacer. A pesar de las conocidas hipótesis de Barker y colaboradores, (30) quienes desarrollaron esta relación entre peso al nacer e HTA en la vida adulta, no se apreciaron diferencias en la TAS entre gemelos a la edad antedicha, es decir, no se encontraron evidencias que apoyen la teoría que sugiere que un ambiente intrauterino desfavorable afecta la presión arterial en los niños. Algo similar ocurre con el trabajo de Seidman y colaboradores, (44) quienes analizaron la población adolescente de ambos sexos en Israel. Este estudio tampoco encontró una relación entre bajo peso al nacer con desarrollo de hipertensión arterial en la vida adulta; de hecho, el aumento de la presión arterial sistólica más bien estaría asociado con el aumento de peso actual.

Cabe inferir entonces que, a pesar de que la patogenia de la HTA todavía sigue oculta y en permanente estudio, en modelos en animales de experimentación con desnutrición proteica intrauterina sería posible detectar alteraciones renales y sistémicas importantes que comenzarían a evidenciarse a los cuatro meses de vida y que, proporcionalmente al tiempo transcurrido de vida adulta, sería factible esperar mayores daños orgánicos y funcionales, tal vez irreversibles.

## SUMMARY

### GESTATIONAL DIETARY RESTRICTION ON RENAL DEVELOPMENT, AND LATER DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Numerous studies have suggested that the etiology of essential arterial hypertension could be conditioned by several factors, not only those derived from heredity, but also those of environmental and nutritional nature. It has been suggested that prenatal non genetic influences may predispose an individual to the development of this entity, such as a diminution of the number of glomeruli per kidney, which might in turn, condition the evolution towards a chronic renal disease. The objective of this study was to determine the influence of gestational protein deficiency on fetal renal development and renal function and arterial blood pressure in the newborn. Wistar rats were fed with isocaloric diets containing 8% or 20% protein, throughout their gestation, and with a commercial diet throughout the lactation period. Offspring of both groups was weaned on the twenty-first day

of life, and maintained on a commercial diet until the animals were sacrificed, on the fourth month. Arterial systolic blood pressure (ASBP) and proteinuria were recorded monthly; seric urea and creatinine at sacrifice. Results revealed a significant diminution ( $p < 0.05$ ) in the number of glomeruli in the pups born from mothers fed with low protein diets versus the normoproteic group, as well as an increment in the glomerulus diameters and alterations in the proteinuria values ( $p < 0.05$ ). No significant differences in ASBP and other renal parameters were seen between pups born from mothers fed with the 8% or 20% protein diets, at sacrifice, fourth months after birth. These results indicate that gestational protein restriction diminishes the glomerular number and the development of proteinuria and glomerular hypertrophy, which would condition progression towards chronic renal disease and arterial hypertension.

**Key words** Arterial hypertension - Glomeruli - Gestational protein malnutrition - Renal development

#### Agradecimientos

— Al personal técnico de Patología Experimental por su colaboración en la realización del presente trabajo.

— Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas y a la Universidad de Buenos Aires por el aporte de los fondos que posibilitaron esta investigación.

#### BIBLIOGRAFIA

- Agrest A. Reflexiones sobre la presión arterial y sus reinos. *Medicina* (Buenos Aires) 2000; 60: 657-661.
- Brenner BM. The etiology of adult hypertension and progressive renal injury: An hypothesis. *Bull Mem Acad R Med Belg* 1994; 149: 121-127.
- Brenner BM, García DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more of the other? *Am J Hypertens* 1988; 1: 335-347.
- Mackenzie HS, Lawler EV, Brenner BM. Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension? *Kidney Int* 1996; 49: S30-S34.
- Nwagwu MO, Cook A, Langley-Evans SC. Evidence of progressive deterioration of renal function in rats exposed to a maternal low-protein diet in uterus. *Br J Nutr* 2000; 83: 79-85.
- Melander O, Mattiasson I, Marsál K y col. Heredity for hypertension influences intrauterine growth and the relation between fetal growth and adult blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 1557-1561.
- Vandenbosche RC, Kirchner JT. Intrauterine growth retardation. *Am Fam Physician* 1998; 58: 1384-1390 y 1393-1394.
- Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: Definition and etiology. *Horm Res* 1998; 49 (Suppl 2): 1-6.
- Leroy B, Josset P, Morgan G y col. Intrauterine growth retardation (IUGR) and nephron deficit: Preliminary study in man. *Pediatric Nephrol* 1992; 6: 21c (abstract).
- Hinchliffe SA, Lynch MRJ, Sargent PH y col. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Brit J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 296-301.
- Brenner BM, Mackenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int* 1997; 2: S124-S127.
- Kingdom JC, Hayes M, McQueen J y col. Intrauterine growth restriction is associated with persistent juxtamedullary expression of renin in the fetal kidney. *Kidney Int* 1999; 55: 424-429.
- Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl 5): 1344S-1352S.
- Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992; 232: 194-201.
- Beckwith JB. Pediatric kidney. *En: Sternberg Lippincott SS. Histology for pathologist* (2<sup>nd</sup> ed). Philadelphia, USA, Raven Pub 1997; pp 789-797.
- Larsson L, Aperia A, Wilson P. Effect of normal development on compensatory renal growth. *Kidney Int* 1980; 18: 29-35.
- McGraw M, Poucell S, Sweet J y col. The significance of focal segmental glomerulosclerosis in oligomeganephronia. *Int J Pediatr Nephrol* 1984; 5: 67-72.
- Lelièvre-Pegorier M, Merlet-Bénichou C. The number of nephrons in the mammalian kidney: Environmental influences play a determining role. *Exp Nephrol* 2000; 8: 63-65.
- Rennke HG, Anderson S, Brenner BM. The progression of renal disease: Structural and functional correlations. *En: De Zeeuw D, Brenner BM (eds). Renal pathology with clinical and functional correlations* (2<sup>nd</sup> ed). Philadelphia, USA, JP Lippincott Co 1994; pp 116-142.
- de Onis M, Blossner M, Villar J. Levels patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52 (Suppl 1): S5-S15.
- Rajj L, Azar S, Keane W. Mesangial immune injury, hypertension and progressive glomerular damage in Dahl rats. *Kidner Int* 1984; 26: 137-143.
- Shih W, Hines WH, Neilson EG. Effects of cyclosporin A on the development of immune-mediated interstitial nephritis. *Kidney Int* 1988; 33: 113-118.
- Damadian EV, Shawayri E, Bricher NS. On the existence of non-urine forming nephrons in the diseased kidney of the dog. *J Lab Clin Med* 1965; 65: 26-39.
- Poch E, Botey A. ¿Es la hipertensión arterial esencial de origen renal? *Lecciones de genética molecular. Med Clin (Barc)* 1998; 111: 58-60.
- Bianchi G, Fox U, Di Francesco GF y col. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. *Clin Sci Mol Med* 1974; 47: 435-448.
- Guidi E, Bianchi G, Rivolta E y col. Hypertension in man with a kidney transplant: Role of familial vs other factors. *Nephron* 1985; 41: 14-21.
- Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP y col. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983; 309: 1009-1015.
- Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG y col. Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: F85-F93.
- Anderson S, Meyer TW, Rennke HG y col. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985; 76: 612-619.
- Barker DJ. Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life. *Br Med Bull* 1997; 53: 96-108.
- Hoet JJ, Hanson MA. Intrauterine nutrition: Its importance during critical periods for cardiovascular and endocrine development. *J Physiol* 1999; 514: 617-627.
- Zeman FJ. Effect of maternal protein restriction on the kidney of the newborn young of rats. *J Nutr* 1968; 94: 111-116.
- Merlet-Bénichou C, Gilbert T, Muffat-Joly M y col. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 175-180.
- Mackenzie HS, Lyckx VA, Lawler EV y col. Reduced glomerular number in the offspring of female rats subjected to gestational dietary protein restriction is associated with increased glomerular volume. *XV<sup>th</sup> International Congress of Nephrology. Buenos Aires, 1999; p 170 (abstract).*

35. Macagno ME, Courrèges MC, Monserrat AJ. Efectos de la desnutrición proteica gestacional en el desarrollo renal. *Rev Argent Cardiol* 2001; 69: 94-98.
36. Sherman RC, Langley-Evans SC. Early administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril prevents the development of hypertension programmed by intrauterine exposure to a maternal low-protein diet in rat. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 373-381.
37. Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int* 2001; 59: 238-245.
38. Zoja C, Benigni A, Remuzzi G. Protein overload activates proximal tubular cells to release vasoactive and inflammatory mediators. *Exp Nephrol* 1999; 7: 420-428.
39. Merlet-Bénichou C, Gilbert T, Vilar J y col. Nephron number: Variability is the rule. *Laboratory Investigation* 1999; 79: 515-527.
40. Jansson T, Lambert GW. Effect of intrauterine growth restriction on blood pressure, glucose tolerance and sympathetic nervous system activity in the rat at 3-4 months of age. *J Hypertens* 1999; 17: 1239-1248.
41. Holemans K, Gerber R, Meurrens K y col. Maternal food restriction in the second half of pregnancy affects vascular function but not blood pressure of rats female offspring. *Br J Nutr* 1999; 81: 73-79.
42. Ozaki T, Nishina H, Hanson MA y col. Dietary restriction in pregnant rats causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. *J Physiol* 2001; 530: 141-152.
43. Zhang J, Brenner RA, Klebanoff MA. Differences in birth weight and blood pressure at age 7 years among twins. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 779-782.
44. Seidman DS, Arie L, Stevenson DK y col. Birth weight, current body weight, and blood pressure in late adolescence. *BMJ* 1991; 302: 1235-1237.