

Revista del  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

Volumen **5**  
Volume

Número **1-2**  
Number

Enero-Junio **2002**  
January-June

*Artículo:*

## Nefropatía diabética

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in  
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

# Nefropatía diabética

Alfredo Torres Vilorio,<sup>1</sup> Rogelio Zacarías Castillo<sup>2</sup>

## RESUMEN

La nefropatía diabética constituye una de las complicaciones más importantes de la diabetes mellitus con repercusiones definidas en la calidad de vida de los pacientes y en el pronóstico global de la enfermedad. Se conoce ahora que condiciones como el descontrol hiperglucémico crónico y la hipertensión arterial explican la patogenia del daño estructural sobre las nefronas primeramente a nivel mesangial para posteriormente tornarse en un daño más difuso que tiene una gran correlación con los estadios clínicos de Mogensen que son progresivos y que a través de los años llegan a manifestarse como insuficiencia renal terminal. El primer indicador temprano de la nefropatía diabética es la microalbuminuria y durante este estadio deben practicarse intervenciones dietéticas, control estricto de la glucemia, de la presión arterial y uso de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina que han demostrado la capacidad de prevenir o retardar la progresión del daño renal en los pacientes con diabetes. Otros factores como tabaquismo, hiperlipidemia, hiperhomocistinemia e infecciones urinarias deben también evaluarse y manejarse en el tratamiento integral de la nefropatía diabética.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus, nefropatía diabética, glomerulosclerosis.

## CONCEPTO

El término de nefropatía diabética se propuso inicialmente para designar las lesiones que podían encon-

<sup>1</sup> Médico adscrito a Medicina Interna.

<sup>2</sup> Jefe de la División de Medicina Interna.

División de Medicina Interna. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

Correspondencia:

Dr. Alfredo Torres Vilorio

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

División de Medicina Interna

Calzada de Tlalpan 4800 Col. Toriello Guerra, C.P. 14000 México, D.F.

Tel. 56 65 35 11 Ext. 109 Fax 56 65 09 79.

E-mail: atorres2@mail.medinet.net.mx

## ABSTRACT

*Diabetic nephropathy is one of the most important complications of diabetes mellitus with definite repercussions in the quality of life and the global prognosis of the disease. It is now known that certain conditions like hyperglucemic lack of control and arterial hypertension elicit the structural damage of nephrons initially targeted at the mesangium and later manifested as a diffuse insult, evolving phases that correlate well with Mogensen's clinical stages that end up in end stage renal failure. The first early indicator of diabetic nephropathy is microalbuminuria; during this stage therapeutic interventions should be undertaken: diet modifications, strict glycemic and blood pressure control and the use of angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blockers which have proven preventing effects on renal damage in diabetic patients. Other factors like smoking, hyperlipidemia, hyperhomocystinemia and urinary infections should be considered and treated as part of the integral therapeutic management of diabetic nephropathy.*

**Key words:** Diabetes mellitus, diabetic nephropathy, glomerulosclerosis.

trarse en el riñón del diabético, actualmente se utiliza exclusivamente para señalar las lesiones renales originadas por afección microangiopática o de los pequeños vasos. Se trata por ende de una complicación vascular crónica, exclusiva de la diabetes mellitus, en la que se afecta la microcirculación renal originando una serie de alteraciones funcionales y estructurales principalmente a nivel glomerular.<sup>1</sup>

El cuadro clínico se caracteriza por proteinuria persistente, hipertensión arterial y deterioro progresivo de la función renal.<sup>2</sup>

## HISTORIA

La diabetes mellitus fue considerada durante siglos como una enfermedad del riñón. Así lo prueba la descripción de

Areteo de Capadocia: "La diabetes es un mal que causa asombro... Las partes blandas y los miembros se funden y salen a través de la orina... Los pacientes nunca dejan de orinar y el flujo es incesante..." Este médico postulaba que la enfermedad se producía por la incapacidad del riñón para retener agua. Tal postulado galénico sería válido durante más de 1,500 años, hasta que Mering y Minkowski en 1889 demostraron que el origen de la enfermedad residía en el páncreas.<sup>3</sup>

La primera descripción de proteinuria en pacientes diabéticos se atribuye a Cotunnus en 1770, pero fue Bright en 1836 quien estableció la relación entre proteinuria y enfermedad renal. El descubrimiento de la insulina en 1921 por Banting y Best, origina un cambio brusco en la historia natural de la diabetes, con una reducción importante de la mortalidad y aumento de expectativa de vida. El reconocimiento del impacto que la diabetes tiene sobre el riñón se inicia en 1936 con las descripciones de los patólogos Kimmelstiel y Wilson acerca de la formación de nodulaciones hialinas en los glomérulos, basados en el estudio de 8 necropsias. A esta lesión se denominó glomeruloesclerosis nodular. En 1942 Bell describe la glomeruloesclerosis difusa, diferenciándola claramente de la nodular, y señala la gran importancia de las lesiones arteriolares en la patogenia de la nefropatía diabética. El término de microangiopatía diabética fue propuesto por Lunbaeck en 1954, basándose en el hallazgo común de enfermedad de pequeños vasos tanto en la retinopatía como en la nefropatía diabética.

La introducción de la biopsia renal percutánea y la disponibilidad del microscopio electrónico han permitido conocer a fondo la enfermedad, pero a pesar de estos avances existen algunas interrogantes por resolver.<sup>4</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad renal es la primera causa de muerte en la diabetes mellitus. En el Instituto Mexicano del Seguro Social la nefropatía está dentro de las cinco primeras causas de atención médica en hospitales generales de zona y en los de alta especialidad.

La incidencia acumulativa de nefropatía diabética a los 40 años de edad en la diabetes tipo 1 es del 45 al 50% con un pico máximo a los 15 años, existe actualmente una disminución en la incidencia, debido a un mejor control glucémico, gracias a las aportaciones obtenidas en los estudios del UKPDS y DCCT.<sup>5-7</sup> Se ha comprobado que existe una relación estricta entre la duración de la diabetes y la presencia de nefropatía. El

riesgo se inicia a los 5 años del comienzo de la diabetes, aumenta un 2.5% anual hasta la segunda década y, a partir de entonces, disminuye un 1% anual.<sup>8</sup>

La mortalidad en pacientes tipo 1 con nefropatía se produce en dos tercios por insuficiencia renal o sus consecuencias, en un 25% por causas cardiovasculares y el resto (5-15%) por otras causas.<sup>9,10</sup>

En los diabéticos tipo 2 la prevalencia de nefropatía diabética varía de un 39 a 50%. En los indios pimas, que tienen una prevalencia de la enfermedad, dos terceras partes muestran glomeruloesclerosis en la autopsia.<sup>11,12</sup>

La nefropatía diabética es la primera causa de insuficiencia renal en etapa terminal, tanto en México como en Estados Unidos. El costo directo de los cuidados de aquellos pacientes en los Estados Unidos, es aproximadamente de 5 billones de dólares al año y el costo se incrementa rápidamente.<sup>13</sup>

## PATOGENIA

La patogénesis está ligada fuertemente a la diabetes mellitus, sin embargo, el mecanismo preciso que induce lesión glomerular no es conocido del todo, por lo que se han propuesto diversas teorías para explicar el comportamiento de esta enfermedad.

## TEORÍA METABÓLICA

La evidencia de una relación causa-efecto entre las cifras de hiperglucemia, se pone de manifiesto por las siguientes observaciones:

1. Al inicio de la diabetes, la membrana basal de los capilares es normal, y se precisan al menos dos años de diabetes para que se inicie el engrosamiento.<sup>14</sup>
2. Correlación significativa entre el desarrollo de nefropatía diabética y la duración de la diabetes.<sup>15</sup>
3. Efecto benéfico del control glucémico sobre la hiperfiltración e hipertrofia glomerulares, así como sobre la microalbuminuria. En modelos animales se ha demostrado que el control glucémico previene y reduce el grosor de la membrana basal.<sup>16</sup>
4. Regresión de las lesiones glomerulares con el trasplante de páncreas, tanto en modelos animales como en seres humanos.<sup>17</sup>
5. Aparición de glomeruloesclerosis al trasplantar riñones de donantes normales a receptores de diabéticos.<sup>18</sup>
6. Reversibilidad de las lesiones renales típicas de nefropatía diabética al trasplantar riñones de diabéticos a receptores no diabéticos.<sup>19</sup>

Los resultados obtenidos en los estudios del UKPDS y DCCT, demuestran que un control estricto de la glucemia disminuye las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus,<sup>20</sup> pero no la disminuyen a cero,<sup>21</sup> por lo que existe la influencia de otros factores que modulan la aparición de esta complicación, y que nos expliquen porqué no todos los pacientes la desarrollan. Sin embargo, el desarrollo de hiperglucemia postprandial se relaciona fuertemente con afección tanto de la micro como la macrovasculatura, en donde diabéticos con control metabólico de la glucosa plasmática en ayunas normal, se encuentran con hiperglucemia postprandial, situación que no fue evaluada en los estudios antes mencionados,<sup>22</sup> pero que resultan relevantes.

### TEORÍA GENÉTICA

¿Qué es lo que induce o protege contra el daño renal? La pregunta anterior se trata de responder al proponer la existencia de un factor genético primario a nivel celular por el que se produciría una mayor destrucción y replicación celular, determinando el desarrollo de nefropatía diabética independientemente del control glucémico. El engrosamiento de la membrana basal se ha relacionado con la presencia de HLA DR4, DR4, B8 y B15, pero estos antígenos de histocompatibilidad son muy frecuentes en la diabetes tipo 1,<sup>23</sup> sin que esto tenga una relación causal.

Evidencia reciente indica que los diabéticos tipo 1 con historia familiar de hipertensión arterial, tienen mayor predisposición a desarrollar nefropatía diabética. Viberti<sup>24</sup> propone que cuando la diabetes afecta a un sujeto con hiperactividad heredada del transporte acoplado sodio-hidrógeno, aumenta considerablemente el riesgo de nefropatía diabética. Se ha comprobado que en los pacientes con algún padre hipertenso el riesgo de nefropatía se triplica. Por lo que podemos dilucidar que la hipertensión arterial no es consecuencia del fallo renal, sino que puede ser un factor importante en su desarrollo.<sup>25</sup> Pese a lo anterior, sólo se afectan un 30 a 50%, y ¿qué pasa con el resto del porcentaje?

### TEORÍA HEMODINÁMICA

Diversos estudios experimentales apoyan la hipótesis de que las alteraciones hemodinámicas que se observan precozmente pueden estar implicados en el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética.<sup>26</sup> Algunos autores se han atrevido a postular que es tal vez más

importante mantener cifras de tensión arterial normales o incluso inferiores, que un control estricto de la glucemia en la prevención de la nefropatía.<sup>27,28</sup> Mauer observó en ratas diabéticas con hipertensión arterial (por pinzamiento unilateral de la arterial renal), desarrollaban glomeruloesclerosis más marcada que las ratas diabéticas normotensas, sugiriendo el papel de la hipertensión arterial y como factores hemodinámicos aumento de flujo y de presión en los capilares, podían influir en el desarrollo de aquellas lesiones.<sup>29</sup>

Hostetter, en ratas diabéticas con moderada hiperglucemia, y mediante técnicas de micropunción, demuestra que los glomérulos presentan vasodilatación glomerular originada por la reducción de la resistencia arteriolar, de predominio aferente, que aumenta la presión hidráulica transcápilar, de modo que la hiperfiltración glomerular se produce por incrementos de los flujos plasmáticos renal y glomerular, así como por aumentos de la presión hidrostática transcápilar como reflejo de la hipertensión capilar glomerular, demostrándose lo más importante en el inicio y desarrollo incipiente de nefropatía diabética, y se ha comprobado que la enfermedad puede ser prevenida o atenuada con medidas que normalicen la presión glomerular.<sup>30</sup> Según Brenner la hiperfiltración glomerular, podía ser la resultante de alteraciones en flujo plasmático renal, glomerular, presión coloidosmótica en el capilar glomerular, gradiente de presión hidrostática transglomerular y coeficiente de ultrafiltración hidrostática eficaz. Por lo tanto la hiperfiltración glomerular y la hipertensión capilar glomerular son los mecanismos hemodinámicos más importantes implicados en la patogenia de la nefropatía diabética. Podemos concluir que la hiperglucemia es un factor determinante, pero no el único, ya que otros mecanismos tales como predisposición genética, factores hemodinámicos, y en mi opinión otros factores, como ambientales, enfermedades concomitantes o tal vez la sumatoria de todos es lo que podría explicar la heterogeneidad del cuadro.

### PATOGÉNESIS

Las teorías concernientes a la nefropatía diabética pueden explicar los cambios funcionales y estructurales, estos cambios incluyen hiperfiltración, hipertrofia glomerular y renal, hipertrofia de las células mesangiales, acumulación de matriz, engrosamiento de la membrana basal y alteraciones de la barrera de filtración glomerular, se han involucrado algunos otros agentes responsables de estos

cambios como son: el incremento de los productos finales de glucosilación avanzada, sorbitol y proteincinasa, factores de crecimiento y citoquinas.<sup>31-33</sup>

## ALTERACIONES RENALES

### ALTERACIONES FUNCIONALES

#### Hiperfiltración glomerular

De los 600mL/min de plasma que fluyen a través de los riñones sólo se filtran de 80 a 120/min, lo que constituye el índice de filtrado glomerular, determinando que hiperfiltración glomerular (HFG) se refiere a un filtrado glomerular mayor de 150mL/min. La HFG y la nefromegalia son las primeras manifestaciones de la nefropatía diabética y están presentes en el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 1. La hiperglucemia inducida por infusión de glucosa provoca HFG, que revierte con la infusión de insulina. Mongensen observó que la HFG es infrecuente en pacientes con Hba1c menor de 7%, cuando ésta se encuentra entre 7 y 9% la HFG aparece en el 20%, y cuando es superior al 9% se manifiesta hasta en el 50%.<sup>34</sup> La hiperglucemia se acompaña de aumentos de glucagón y hormona del crecimiento; la infusión de cada uno de ellos provoca HFG en individuos sanos, pero su papel en la diabetes es muy discutido. Existe una correlación positiva entre la caída del filtrado glomerular y el engrosamiento de la membrana basal.<sup>35</sup>

#### Microalbuminuria

Se define como la excreción urinaria de albúmina entre 20-200mg/min, que equivale a 30-300µg/24h, en ausencia de proteinuria detectable (*Cuadro I*) por los métodos habituales (tiras reactivas).<sup>36</sup> La microalbuminuria es la primera manifestación clínica de la nefropatía. Inicialmente puede ser ocasional o condicionada por el ejercicio, y tiene poco valor predictivo en personas normales. Cuando se hace persistente (positiva en dos o tres muestras durante un periodo de seis meses

estando el paciente en control metabólico y sin bacteriuria). Si la microalbuminuria aparece en un diabético tipo 1 antes de 6 años de evolución debe excluirse otra causa diferente de nefropatía. Un factor clave en la génesis de la microalbuminuria se relaciona con alteraciones en las síntesis de matrices glomerulares extracelulares, es decir, mesangio y membrana basal, estos cambios en la estructura de la matriz son secundarios a una disminución de la síntesis de diversas macromoléculas aniónicas llamadas proteoglicanos. La disminución de la síntesis de proteoglicanos de sulfato de heparán origina una pérdida de la carga negativa en la membrana y, en consecuencia escape de albúmina.<sup>36,37</sup> La microalbuminuria se acompaña de retinopatía avanzada, neuropatía, perfiles lipídicos desfavorables, control glucémico más deficiente y daño vascular más avanzado, aunque la función renal esté conservada.

La recolección de muestras de orina puede ser de 24 horas de toda la noche o de periodos cortos. Se recomienda una muestra de 24 horas.

#### Proteinuria o macroalbuminuria

Se define como la excreción urinaria de albúmina (EUA) mayor de 200mg/min o 300mg/24h, que equivale a 0.5g de proteína/día. La proteinuria persistente se acompaña de caída del filtrado glomerular, señalando el inicio del deterioro progresivo de la función renal. Cuando la proteinuria se asocia a hipertensión arterial el pronóstico es peor. El intervalo de proteinuria y uremia puede variar de pocos años hasta veinte años.<sup>38</sup>

## ALTERACIONES ESTRUCTURALES

El glomérulo es una trama capilar de 0.2mm de diámetro situado en el espacio de Bowman y rodeado por una cápsula que se invagina en el sistema tubular. Varios de estos capilares se disponen alrededor del mesangio, que actúa de sostén en el centro de cada lobulillo. Las células mesangiales están separadas del epitelio por la membrana basal. La pared capilar está formada por el endotelio, compuesto por células endoteliales y perforado por ventanas o poros, la membrana basal es una lámina densa, rodeada de dos capas protectoras, cuya misión es actuar de barrera para las proteínas que penetran en el ultrafiltrado, y el epitelio, que se une a la membrana basal por medio de los podocitos.<sup>39</sup>

El engrosamiento de la membrana basal se inicia después de dos a cinco años de diabetes, y progresa lentamente hasta doblar su grosor en 10 a 20 años.

**Cuadro I.** Grados de proteinuria.

	Niveles
Normoalbuminuria	0 a 30 mg/dL
Microalbuminuria	30 a 300 mg/dL
Macroalbuminuria o proteinuria	Más de 300 mg/dL
Proteinuria en rangos nefróticos	Igual o mayor a 3.5 gramos en 24 horas

Simultáneamente, el material de la membrana basal se acumula en la zona mesangial, afectando a los espacios vascular y urinario. Además, en la membrana basal se producen depósitos de fibrina y otros agregados que estimularán la formación de matriz mesangial. Además de engrosarse se hace más permeable a proteínas y otras macromoléculas.<sup>40</sup>

## PATRONES HISTOLÓGICOS

Glomeruloesclerosis difusa. Se caracteriza por engrosamiento difuso de la pared capilar y del mesangio. Son lesiones que se generalizan a todo el glomérulo y después a todo el riñón.

Glomeruloesclerosis nodular. Es una lesión típica de la nefropatía diabética. El glomérulo puede estar normal o aumentado, y en el centro de los lóbulos periféricos se aprecian nódulos aislados o múltiples.<sup>41</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Se han desarrollado muchas clasificaciones de los estadios evolutivos de la nefropatía diabética. De todas ellas la más aceptada es de la Mongenssen destinada a pacientes con diabetes tipo 1, en la que se distinguen 5 etapas.<sup>42</sup>

### Etapa I: hipertrofia e hiperfiltración glomerular

La HFG y la nefromegalia coexisten con el inicio de la diabetes, pero son reversibles con el tratamiento insulínico intensivo o con un adecuado control metabólico, en semanas o meses. No se aprecian cambios estructurales. Es posible que exista una relación entre HFG, tamaño renal y grado de control metabólico.<sup>24,43</sup>

### Etapa II: lesiones estructurales con EUA normal (normoalbuminuria)

Esta etapa es silenciosa, se caracteriza por normoalbuminuria independientemente de la duración de la diabetes. Histológicamente se aprecia engrosamiento de la membrana basal y expansión del mesangio. En esta etapa tanto el mal control glucémico como la HFG son necesarias para que se desarrolle nefropatía diabética.

### Etapa III: nefropatía diabética incipiente

Esta etapa se caracteriza por microalbuminuria persistente, se van desarrollando lesiones estructurales con filtrado glomerular conservado, aunque al final co-

mienza a declinar. La microalbuminuria predice la nefropatía diabética, ya que un 80% de los pacientes la desarrollarán si no se interviene adecuadamente. Existe una correlación significativa entre tensión arterial y aumento de EUA, si no se interviene la tensión arterial aumenta un 3 a 4% anual. En la nefropatía diabética incipiente la elevación de la tensión arterial y grado de control metabólico se correlacionan con la progresión de la enfermedad.<sup>43</sup> El control metabólico eficaz, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y las dietas hipoproteicas reducen la microalbuminuria.<sup>44-46</sup>

### Etapa IV: nefropatía diabética manifiesta

La nefropatía diabética establecida se caracteriza por proteinuria persistente en diabéticos de más de diez años de evolución con retinopatía asociada y ausencia de otras enfermedades renales de origen no diabético. Al principio de esta fase el filtrado glomerular es normal o alto con creatinina sérica normal, con el tiempo, si no se interviene, se va deteriorando a razón de 1mL/min/mes.<sup>42</sup> Esta caída del filtrado glomerular se correlaciona con el grado de oclusión glomerular y con el engrosamiento de la membrana basal. La hipertensión es frecuente en la nefropatía diabética establecida y aumenta con el tiempo que declina el filtrado glomerular, y su control estricto es fundamental para evitar la progresión de la nefropatía diabética.

La proteinuria es creciente, y cuando supera los 3g/día aparece el síndrome nefrótico con hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia. La nefropatía manifiesta se asocia frecuentemente a retinopatía severa, neuropatía y vasculopatía periférica y coronaria.

### Etapa V: insuficiencia renal terminal

Esta etapa se caracteriza por caída del filtrado glomerular, hipertensión arterial con renina baja, disminución de la proteinuria y deterioro progresivo de la función renal hasta la insuficiencia renal terminal.<sup>47</sup> Histológicamente puede existir glomeruloesclerosis nodular,

**Cuadro II.** Medidas terapéuticas que pueden modificar la evolución de la nefropatía diabética.

---

Control adecuado de la glucemia  
 Modificación del contenido proteico  
 Control de los niveles de lípidos séricos  
 Control de la hipertensión arterial  
 Control de otros factores que afecten la función renal

---

difusa y exudativa, que desembocan en hialinosis, con el cierre glomerular total. La insuficiencia renal terminal aparece generalmente a los 20-25 años de la evolución de la diabetes, y aproximadamente siete años después del inicio de la proteinuria persistente, con unos límites que varían entre cinco y veinte años.<sup>48</sup>

Conforme va disminuyendo la función renal, aparecen los síntomas típicos de la uremia: letargo, náuseas, vómitos, prurito, disnea por acidosis, edema y en ocasiones, convulsiones y coma. También puede desarrollarse pericarditis fibrinosa, disfunción miocárdica y sobrecarga de líquidos.

### **OTROS FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR LA FUNCIÓN RENAL**

Vejiga neurogénica predispone al paciente a retención urinaria aguda o moderada pero persistente nefropatía obstructiva. En este caso, la insuficiencia renal puede acelerarse.<sup>49</sup>

Infección y obstrucción urinarias. Cuando ocurre en forma simultánea, el riesgo de pielonefritis papilar se incrementa y suele resultar en declinación de la función renal.<sup>50,51</sup>

Medicación nefrotóxica. Los fármacos nefrotóxicos, el abuso crónico de analgésicos y la utilización de medios de contraste para radiografías causan aumento de la insuficiencia renal en pacientes diabéticos.

### **SÍNDROME CARDIORRENAL**

En los pacientes con diabetes mellitus que desarrollan proteinuria persistente, aumenta aproximadamente de cinco a ocho veces la frecuencia acumulada de cardiopatía coronaria en comparación con los que no padecen proteinuria.<sup>52</sup>

Hasta hace poco, el aumento de los niveles plasmáticos de lípidos y de la presión arterial se consideraba como una consecuencia de la insuficiencia renal. Sin embargo, en pacientes con diabetes mellitus y microalbuminuria, con filtración glomerular normal se ha observado aumentos anormales de triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad, que en los con normoalbuminuria.<sup>53,54</sup>

Algunos estudios han encontrado disfunción diastólica del ventrículo izquierdo e incremento de la masa muscular en pacientes normotensos y con microalbuminuria,<sup>55,56</sup> lo que se ha denominado cardiopatía diabética. Muchos estudios controlados, men-

cionan como factor de riesgo cardiovascular independiente a la microalbuminuria, así mismo se considera como un marcador de disfunción endotelial, con una alta predisposición a aumentar la penetración de partículas de lipoproteínas aterogénicas en la pared arterial, incrementa el riesgo de hipertensión, favorece la agregación plaquetaria, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

### **TRATAMIENTO**

El control de la nefropatía diabética en la actualidad se dirige no sólo al manejo de las etapas avanzadas, sino a evitar el desarrollo de la misma o retardar la progresión del daño de estadios tardíos (*Cuadro II*).

#### **CONTROL DE LA HIPERGLUCEMIA**

Como ya se ha comentado, un buen control glucémico disminuye la aparición de la nefropatía diabética, aparte de los efectos sobre la progresión, un buen control metabólico también reduce el catabolismo y mejora el estado nutricional. La meta es mantener al paciente con cifras entre 70 y 110mg/dL y niveles de HbA1c menor a 7. Para lo cual se valora si el paciente puede controlarse con dieta, hipoglucemiantes orales, insulina, o la combinación de ellos, no olvidando el control de la glucosa postprandial, con medicamentos como acarbosa, insulina lispro, nateglinida o metiglinida.<sup>15,57</sup>

#### **RESTRICCIÓN PROTEICA**

La evidencia clínica señala una mejoría de la hiperfiltración glomerular y de la nefropatía diabética, al parecer se benefician más los pacientes cuando esta restricción se inicia antes de la aparición de microalbuminuria. La cantidad recomendada de proteínas es de 0.8 a 1.0g/kg/peso al día, y si existe nefropatía diabética manifiesta se recomienda de 0.6 a 0.8g/kg/peso al día.<sup>58,72</sup>

#### **CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL**

Muchos estudios muestran los beneficios del control adecuado de la presión arterial al retardar la progresión de la nefropatía diabética y reducir la albuminuria en hipertensos con diabetes,<sup>59,60</sup> sin embargo, algunos antihipertensivos muestran desventajas sobre otros ya que algunos favorecen intolerancia a los carbohidratos y resistencia a la insulina (betabloqueadores y diuréticos), algunos otros tienen beneficios adicionales, en especial los que antagonizan o bloquean el efecto de la angiotensina II, ésta es un potente vasoconstrictor y

promotor del crecimiento de suma importancia en la nefropatía diabética, diversos estudios ponen de manifiesto el beneficio sobre la nefropatía, independientemente de disminuir las cifras de tensión arterial.<sup>61,62</sup> Se han evaluado fármacos del grupo de los inhibidores de los receptores AT1 de la angiotensina como losartan e irbesartan con resultados similares a los IECAs,<sup>63-65</sup> así mismo se comparó verapamil contra trandolapril y la combinación de éstos, mostrando que la combinación resultó mejor en cuanto a disminución de la proteinuria que por separado.<sup>66</sup> Como conclusión se deben administrar antihipertensivos que tengan un efecto neutral sobre lípidos, carbohidratos y resistencia a la insulina. Se recomienda mantener cifras de presión sistólica menor de 130mmHg y la diastólica menor de 85mmHg.<sup>67</sup>

#### *CONTROL DE LA DISLIPIDEMIA*

Diversos estudios han demostrado que la hipercolesterolemia, aunque más acentuada la hipertrigliceridemia, son factores de riesgo cardiovascular, y no sólo de ello, sino que también contribuyen al daño renal. Los fibratos que no se acumulen o los inhibidores de la HMG-CO reductasa, están indicados en el tratamiento de la dislipidemia, que no responden al tratamiento dietético.<sup>68</sup>

#### *INHIBIDORES DE LA ENZIMA*

##### *CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA)*

El uso de antihipertensores que reducen la microalbuminuria sin afectar la presión arterial también retrasan la progresión de afección renal, un ejemplo de éstos son los IECA, ya que tienen efectos renales selectivos aparte de la reducción de la presión arterial.<sup>68-70</sup> La pérdida de la selectividad de la carga negativa en la membrana basal se establece parcialmente con IECA y no se afecta directamente por la angiotensina II. Algunos estudios muestran que los IECA disminuyen los incrementos de la presión glomerular y el volumen y previenen la expansión de la matriz mesangial y la glomeruloesclerosis focal. Los IECA también mejoran la resistencia a la insulina, reducen la albuminuria y sus efectos en los perfiles de lípidos son neutrales.<sup>71</sup> En consecuencia, deben ser los fármacos iniciales de preferencia para el tratamiento de la hipertensión en diabéticos y usados en forma temprana a dosis no antihipertensoras disminuyen la progresión de la nefropatía en sujetos normotensos.<sup>62,70,72</sup>

##### *TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL ESTABLECIDA Y EN ETAPA TERMINAL*

No difiere en cuanto al control metabólico, el aporte de proteínas y control antihipertensivo, salvo en el paciente

**Cuadro III.** Formas de diálisis en diabéticos: ventajas e inconvenientes.

Tipos de diálisis	Ventajas	Inconvenientes
Hemodiálisis	Muy eficaz Seguimiento médico más asiduo No hay pérdida de proteínas durante la sesión	Generalmente son necesarios múltiples accesos quirúrgicos arteriovenosos Gran incidencia de hipotensión Hipercalemia prediálisis Progresión a hipoglucemia Desplazamientos largos y molestos
Diálisis peritoneal continua ambulatoria	Buena tolerancia cardiovascular Buen control del potasio sérico Buen control de glucosa con insulina No desplazamiento al hospital	Peritonitis e infecciones en túneles Pérdidas proteicas hacia el líquido dializante Hiperglucemia si la insulina no se administra por vía intraperitoneal No es conveniente si el paciente requiere ayuda (ciegos)
Diálisis peritoneal continua con cicladora	Buena tolerancia cardíaca Buen control del potasio sérico Buena para diabéticos ciegos Buen control de glucosa con el empleo de insulina.	Pérdidas proteicas hacia líquido dializante Hiperglucemia si la insulina no se administra por vía intraperitoneal



con falla renal, se debe tener cuidado con el uso de insulina, ya que su vida media se prolonga; en el paciente con anúrico debe haber una restricción rigurosa de sodio, potasio, fósforo y líquidos. Cuando el paciente se encuentra con diálisis peritoneal, la restricción proteica no es tan severa. Con respecto al tratamiento con diálisis, existe la diálisis peritoneal en sus diversas modalidades y la hemodiálisis (*Cuadro III*). En forma normal la diálisis se inicia cuando el paciente alcanza un filtrado glomerular por debajo de 5mL/min, pero en los diabéticos se recomienda iniciarla antes (10mL/min).

En pacientes con insuficiencia renal terminal, existe la posibilidad de realizar un trasplante renal o un trasplante de riñón y páncreas. Existe también el trasplante de islotes<sup>73</sup> como alternativa terapéutica, que en países del primer mundo representa la tercera opción de tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Breyer JA. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 533-547.
2. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ et al. Assessing risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1761-1765.
3. Poulsen JE. Features to history of diabetology Copenhagen. *Muskgaard* 1982; 11-17.
4. Hayashi H, Karasawa R, Inn H et al. An electron microscopic study of glomeruli in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992; 41: 749-757.
5. UK prospective diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38 UK prospective diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 13: 933-8.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-1720.
7. Microalbuminuria Collaborative Study Group UK: Intensive therapy and progressive to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *BMJ* 1995; 311: 973-977.
8. Knowler WC, Kunzelman CL. Population comparisons of the frequency of diabetic nephropathy. In: Mongensen CE. ed. *The Kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Boston: Mnjihoff 1988; 25-32.
9. Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ et al. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 1499-1504.
10. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418.
11. Nelson RG, Newman JM, Knowler WC et al. Incidence of end-stage renal disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia* 1988; 31: 730-736.
12. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ III et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus: Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes* 1998; 37: 405-412.
13. Striker GE, Agodoa LL, Held P et al. Kidney disease of diabetes mellitus (diabetic nephropathy): Perspectives in the United States. *J Diabetes Complications* 1992; 5: 51-52.
14. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
15. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D et al. Long term correction of hyperglycaemia and progression of renal failure in insulin dependent diabetes. *BMJ* 1983; 286: 598-602.
16. Gall M-A, Borch-Johnsen K, Hougaard P et al. Albuminuria and poor glycemic control predicts mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1303-1309.
17. Fioretto P, Stffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
18. Mauer SM, Steffes Hw, Connet J et al. The development of lesions in the glomerular basement membrane and mesangium after transplantation of normal kidneys to diabetic patients. *Diabetes* 1983; 32: 948-952.
19. Abouna GH, Kremer GD, Daddh SK et al. Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non diabetic recipients. *Lancet* 1983; 2: 1274-1276.
20. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304-309.
21. Tamborlane WV, Puklin JE, Bergman M et al. Long-term improvement of metabolic control with the insulin pump does not reverse diabetic microangiopathy. *Diabetes Care* 1982; 5(suppl 1): 58-64.
22. Kalbag JB, Walter YH, Nedelman JR et al. Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers. *Diabetes care* 2001; 24: 73-77.
23. Gall M-A, Hougaard P, Borch-Johnsen K et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: Prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314: 783-788.
24. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raise arterial pressure in patients of proteinuric insulin-dependent diabetics. *Br Med J* 1987; 295: 515-517.
25. Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P et al. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 439-444.
26. Hostetter TH. Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: Hemodynamic considerations. *Semin Nephrol* 1990; 10: 219-227.
27. Krolewski AS et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal diseases insulin-dependent diabetics mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 140-145.
28. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
29. The effect of Goldbaltt hypertension on development of the glomerular lesions of diabetes mellitus in the rat. *Diabetes* 1978; 27: 738-744.
30. Hosstetter TH, Troy JL, Brenner BH. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 1981; 19: 410-415.
31. Osterby R, Gall M-A, Schmitz A et al. Glomerular structure and function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1064-1070.
32. Tesfamariam B, Brown ML. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest* 1991; 87: 1643-1648.
33. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-1321.
34. Rudberg S, Osterby R, Dalquist G. Predictors of renal morphological changes in the early stage of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 265-271.

35. Parving H-H, Gall M-A, Skott P et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41: 758-762.
36. Vernier RL, Steffes MW, Sisson-Ross S et al. Heparan sulfate proteoglycan in the glomerular basement membrane in type I diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992; 41: 1070-1080.
37. Osterby R, Gall M-A, Schmitz A et al. Glomerular structure and function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1064-1070.
38. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360.
39. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1996; 99: 342-348.
40. Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DER et al. Cell and matrix components of the glomerular mesangium in type I diabetes. *Diabetes* 1992; 41: 679-684.
41. Berkman J, Riflin H. *Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis* (Kimmelstiel-Wilson): report of case *Metabolism* 1973; 22: 715.
42. Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North Am* 1998; 1: 465-492.
43. Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T et al. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990; 39: 245-249.
44. Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K et al. Incipient nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 26: 406-410.
45. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; i: 1430-1432.
46. Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK et al. Microalbuminuria: An early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest* 1985; 9: 85-9.
47. Christiansen JS, Fradsen N, Srendensen PA et al. Rapid changes in Kidney function in diabetic and normal man. *Acta Endocrinol* 1981; 242: 11-221.
48. Torffvit O, Agardh C-D, Mathiasson A. A lack of association between cystopathy and progression of diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 365-369.
49. Vejlsgaard R. Urinary tract infection and diabetes: Diagnosis and treatment. In: Mogensen CE (ed): *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1996: 433-437.
50. Eknayan G. Renal papillary necrosis in diabetic patients. In: Mogensen CE (ed): *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1996: 461-468.
51. De Cosmo S, Bacci S, Pairs GP et al. High prevalence of risk factors for cardiovascular disease in parents of IDDM patients with albuminuria. *Diabetologia* 1997; 40: 1191-1196.
52. Ravid M, Neumann L, Lishner M. Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: Effect of ACE inhibitors. *Kidney Int* 1995; 47: 907-910.
53. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoproteins. *Diabetes* 1985; 34: 938-941.
54. Sato A, Tarnow L, Hans P. Increased left ventricular mass in normotensive type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 1534-1539.
55. Nielsen FS, Ali S, Rossing P et al. Left ventricular hypertrophy in non-insulin dependent diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *Diabet Med* 1997; 14: 538-546.
56. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: Value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1987; 294: 1651-1654.
57. Kalbac JB, Walter YH, Nedelman JR. Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers. *Diabetes Care* 2001; 24: 73-77.
58. Kasiske BL, Kalil R, Ma JZ et al. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: A meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 129-138.
59. Ravid M, Savin H, Jutrin I et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-581.
60. Parving HH, Anderson AR, Smith et al. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1987; 294: 1443-7.
61. Ravid M, Lang R, Rachmani R et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286-289.
62. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. National kidney foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
63. H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, the RENAAL Study Investigators Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
64. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
65. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T et al. The Collaborative Study Group Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
66. Blackshear JI, Schwartz GL. Step care therapy for hypertension in diabetic patients. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1266-1274.
67. Ritz EI, Rychlik M. Blood pressure in diabetic nephropathy-current controversies. *J Intern Med* 2001; 249: 215-223.
68. The Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 587-593.
69. Rossing P, Hommel E, Smidt UM et al. Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1993; 42: 715-719.
70. Parving HH, Hommel E, Damkjaer NM, Glese J. Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* 1989; 299: 533-6.
71. Sano T, Kawamura T, Matsumae H et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 7: 420-424.
72. Ritz E, Orth SR. Primary care: nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1127-1133.
73. Markell MS, Friedman EA. Diabetic nephropathy-Management of the end stage patient. *Diabetes Care* 1992; 15: 1226-1238.