

# NUEVAS DIRECCIONES EN LA PATOGÉNESIS Y TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA.

Conferencia presentada en el VII Curso de Actualización en Endocrinología, Mérida, Noviembre 2003.

**Onelia Orence Leonett**

Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus está considerada en la actualidad como el mal del siglo, no solo por el aumento progresivo y sostenido tanto en las cifras de prevalencia como de incidencia a nivel mundial, sino también por el aumento de las complicaciones crónicas convirtiéndola en la primera causa de amputaciones no traumáticas, ceguera e insuficiencia renal crónica (IRC); esto debido a la mayor esperanza de vida alcanzada en el paciente diabético con el uso de insulina o de hipoglicemiantes orales así como con el control oportuno de las infecciones.

La IRC se presenta entre el 20 y 40% de los pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 y entre el 10 y 15% de los tipo 2, constituyéndose a nivel mundial en la primera causa de incorporación a programas crónicos de sustitución renal. En Venezuela, ocupa la segunda causa de incorporación a diálisis crónica, aún cuando en la consulta externa de los diferentes servicios de nefrología, la nefropatía diabética (ND) ocupa el penúltimo lugar en frecuencia. Esta falta de concordancia puede ser debida a una referencia tardía de los pacientes diabéticos a estos servicios o a la investigación no oportuna de la repercusión de esta enfermedad sobre la esfera renal, lo cual influye negativamente tanto en la profilaxis de la ND como en su progresión a etapas finales<sup>1,2</sup>.

## DEFINICIÓN

Mundialmente se acepta como ND a la aparición en un paciente diabético de proteinuria persistente (>300 mg/dl) en ausencia de otras causas de enfermedad renal, que generalmente se acompaña de hipertensión arterial y de otras complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes mellitus<sup>3</sup>.

## FACTORES QUE FAVORECEN EL DESARROLLO O PROGRESIÓN DE LA ND

Múltiples son los factores que se encuentran implicados tanto en la génesis como en la progresión de la ND, resaltando los siguientes<sup>2,4</sup>:

**Asociación familiar:** es mayor el riesgo de desarrollar ND en aquellos pacientes que tienen antecedentes familiares de ND

**Factores genéticos:** numerosos son los genes implicados en el desarrollo de ND, destacando aquellos implicados en la aparición de hipertensión arterial como los de la enzima convertidora de angiotensina y los relacionados con la angiotensina o aquellos que van a favorecer la retención de sodio. También se ha demostrado una mayor susceptibilidad a presentar ND en ciertas etnias como los indios Pima en Arizona, donde la ND es diagnosticada en el 60% de los individuos > de 45 años.

**Obesidad:** ya que favorece la aparición de diabetes mellitus, resistencia a la insulina e hipertensión arterial o provoca refractariedad en el tratamiento de ésta última. Además, la obesidad por si misma es causa de hiperfiltración renal que es la manifestación mas precoz de la ND.

**Género:** no está bien establecida esta relación, pero es mas frecuente en el género masculino.

**Tabaquismo:** la progresión a etapa terminal de la ND es mas frecuente en los pacientes fumadores que en los no fumadores, y contribuye al incremento del riesgo cardiovascular que es la primera causa de morbimortalidad de los pacientes en diálisis.

## DIAGNÓSTICO

La ND es diagnosticada en base a la excreción urinaria de albúmina (EUA); la microalbuminuria

denota comienzo de la ND y la proteinuria ya establecida revela progresión. Sin embargo, se debe realizar una correlación entre el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus y la aparición de las alteraciones renales y además deben descartarse causas transitorias de proteinuria (HTA, deshidratación, hipertermia, ejercicio intenso antes de la toma de muestra entre otros) y corroborar los hallazgos en 2-3 muestra mas realizadas en un intervalo de tiempo de 2-6 meses. La presencia de un sedimento urinario activo (hematuria, leucocituria) o de retención azoada que no se correlacione con la duración de la Diabetes Mellitus nos debe hacer descartar otras causas de nefropatías. También debe relacionarse la presencia de retinopatía diabética con la aparición de ND ya que el 90% de los pacientes presentan la misma al momento de diagnosticarse la ND<sup>3,5</sup>.

### PATOGENIA

Numerosos mecanismos patogénicos han sido implicados tanto en el desarrollo como en la aparición de la ND, pudiendo actuar en forma aislada o no ser mutuamente excluyentes y desencadenar la activación de otros mecanismos que favorezcan su evolución a etapas terminales, y son todos ellos activados por el aumento sostenido de la glicemia. Entre estos mecanismos se mencionan, la hiperfiltración, el aumento del estrés oxidativo, de los productos finales de la glicosilación avanzada, de la actividad de la proteína C kinasa, de los factores de crecimiento, del sorbitol y de las alteraciones lipídicas. Es de hacer notar que una vez establecida la ND esta va a evolucionar a etapas terminales de la enfermedad así se corrija la hiperglicemia o se controle la proteinuria<sup>2,3,6-10</sup>.

### CLASIFICACIÓN

Hasta finales de la década de los noventa, no disponíamos de una clasificación para la ND secundaria a diabetes mellitus tipo 2 y se extrapolaba la clasificación de Mogensen, que se basa en datos obtenidos de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1, lo que dificultaba al clínico el estadiar la ND en los portadores de diabetes mellitus tipo 2. En el año 2000, se realizó en España una reunión que agrupó a diferentes sociedades médicas (Nefrología, Endocrinología, Medicina de Familia y Medicina Interna) y el documento final de ese consenso presentó una clasificación de IV fases para la ND de la diabetes mellitus tipo 1 y de III fases para la ND de la diabetes mellitus tipo 2; en esta última se resalta que la hipertensión arterial puede aparecer en cualquiera de las fases e incluso puede diagnosticarse simultáneamente con la diabetes<sup>4</sup>.

### TRATAMIENTO

Hasta el momento no existe en el arsenal terapéutico un fármaco que evite o detenga la ND, sin embargo se puede retardar su progresión a etapas finales de la enfermedad controlando la:

**Dieta:** es fundamental tanto para el control metabólico (glicemia, lípidos) como para el control de la proteinuria, aunque existen estudios que han demostrado que la dieta, si no es acompañada de inhibidores del sistema renina angiotensina, no logra por si misma disminuir la proteinuria.

**Hiperglicemia:** por ser el activador de los mecanismos implicados en la génesis de la ND, el buen control metabólico es fundamental, por lo que los pacientes diabéticos deben manejar normoglicemia, con hemoglobina glicosilada  $\leq 7\%$  y su eficacia tanto en la prevención de la ND como en su progresión han sido demostradas ampliamente<sup>9</sup>.

**Proteinuria:** el control estricto de este factor es muy importante ya que acelera la progresión de la ND. La inhibición del sistema renina angiotensina con la utilización de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o los antagonistas de su receptor (ARAs) ha demostrado ser de gran utilidad; los valores deben llevarse a la normalidad y de ser posible, la EUA debe ser igual a cero. Es frecuente que se presente el síndrome nefrótico, pudiendo ser tratado de la forma convencional o utilizar nuevos medicamentos como Sulodexide, que ha demostrado ser el único fármaco capaz de reparar el daño estructural de la membrana basal glomerular disminuyendo el tamaño de los poros y restableciendo la electronegatividad perdida, lo que impide el paso de proteínas y de otros solutos. Si no hay respuesta en el control de la proteinuria el Mofetil Micofenolato ha demostrado su eficacia<sup>5,6,8</sup>.

**Hipertensión arterial:** las cifras de presión arterial deben ser normales, se recomienda que en aquellos pacientes diabéticos que no presenten EUA las cifras deben ser  $< 130/85$  mmHg y los que presenten proteinuria deben registrar cifras de  $120/70$  mmHg. Los fármacos utilizados deben no solamente controlar la presión arterial, sino que deben otorgar un aporte benéfico adicional como la disminución de la proteinuria a través de cambios hemodinámicos. Es posible que para lograr estas cifras de presión arterial se requieran 2 ó más medicamentos<sup>11</sup>.

**Tabaquismo:** el daño endotelial que produce el tabaco no se discute y en los diabéticos fumadores éste se magnifica, además de aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular.

**Suplencia real:** en la etapa de uremia es fundamental que el paciente sea incorporado a programas de suplencia renal; a pesar de que la diálisis peritoneal

ofrece mayores ventajas que la hemodiálisis, la morbimortalidad reportada entre estos dos métodos no ofrece diferencias significativas. Con respecto al trasplante renal, que antiguamente no se realizaba en los pacientes diabéticos, en la actualidad se realiza con igual éxito que en los pacientes no diabéticos, pero la sobrevida es menor cuando se compara con sus homólogos que reciben diálisis<sup>13-15</sup>.

## CONCLUSIÓN

El conocimiento de los mecanismos involucrados en la patogénesis de la ND es fundamental para su prevención y aunque no existe tratamiento específico, el control de los factores que favorecen su progresión han demostrado ser de gran utilidad, ya que retarda la incorporación a programas de suplencia renal y disminuye la morbimortalidad. La diabetes es una enfermedad compleja que afecta diferentes órganos, por lo que debe ser manejada de manera multidisciplinaria y la referencia precoz a las diferentes especialidades incluyendo la nefrología, es de beneficio para el paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mak, R. Impact of end stage renal disease and diálisis on glycemic control. *Semen Dial* 2000; 13: 1-4.
2. Zanchi A, Moczulski D, Hanna L, et al. Risk of advanced diabetic nephropathy in type 1 diabetes is associated with endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism. *Kidney Int* 2000; 57: 405-413.
3. Dahlquist G, Statting E, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate in the prediction of diabetic nephropathy: a long-term follow-up study of childhood onset type 1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1382-1386.
4. Navarro J. Diabetes y Riñón: viejos retos para un nuevo siglo. *Nefrología* 2001, XXI (Suple 3).
5. Lozano J, Llisterri J, Aznar J, et al. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (S) 1: 85-89.
6. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 601-606.
7. Bach L, Dean R, Youssef S, et al. Aminoguanidine amilorates changes in the IGF system in experimental diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 347-354.
8. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Renal 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.
9. Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 910-912.
10. Raj D, Choudhury D, Welbourne T, et al. Advanced glycation end products: a nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 2000;35: 365-380.
11. Bakris G, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a Consensus Approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
12. Chen S, Cohen M, Lautenslager G, et al. Glycated albumin stimulates TGF-beta 1 production and protein kinase c activity in glomerular endothelial cell. *Kidney Int* 2001; 59: 673-681.
13. Gross C, Limwattananon C, Matthees B, et al. Impact of transplantation on quality of life patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation* 2000; 70: 1736-1746.
14. Iñigo P, Campistol J, Lario S, et al. Effects of losartan and amlodipine on intrarenal hemodynamics and TGF-beta(1) plasma levels in crossover trial in renal transplant recipients. *J Am Soc Neprol* 2001; 12: 822-827.
15. U.S. Renal Data System, *USRDS 2000 Annual Data Report*, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. June 2000.