

# La nefropatía diabética desde una perspectiva cambiante

**Este artículo presenta un resumen de los avances en el conocimiento de la enfermedad renal causada por la diabetes mellitus. Se hace mención a factores diagnósticos y terapéuticos que pueden ayudar a prevenir o mejorar esta seria complicación de la diabetes mellitus.**



**Myriam Z. Allende Vigo, MD, MBA, FACP, FACE**

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología

Graduada y catedrática de medicina de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico

Práctica privada en Humacao

**A**sí como la diabetes mellitus se ha convertido en una de las enfermedades de mayor frecuencia en el mundo, del mismo modo va aumentando en forma exponencial el número de personas con complicaciones causadas por esta enfermedad. Una de las complicaciones más serias es la enfermedad renal permanente, de la cual la diabetes se ha convertido en la causa más frecuente. Esta complicación crónica puede llevar a incapacidad con disminución en la calidad y en la expectativa de vida. Un 40% del total de los casos de pacientes que requieren diálisis por insuficiencia renal en los Estados Unidos y en Puerto Rico es atribuido a la diabetes.

Las complicaciones crónicas de la diabetes son importantes pero no se presentan necesariamente en todos los pacientes, por lo que sería ideal poder determinar con antelación quiénes son los sujetos en riesgo de desarrollarlas. Así, poder determinar los factores precipitantes de las complicaciones es muy importante para intentar detener su aparición o desarrollo. Del mismo modo, cuando ya se llegó a desarrollar una complicación, se vuelve necesario intentar revertir los daños o, en todo caso, detenerlos.

## Relación de diabetes y fallo renal

Los estudios científicos nos ofrecen avances en la evaluación y alternativas de tratamiento de la enfermedad renal en las personas con diabetes. La aparición de enfermedad renal, nefropatía, se suele asociar con niveles elevados de glucosa en la sangre.

La hiperglucemia puede causar:

- Alteración en el funcionamiento de la transcripción genética.
- Aumento de la producción de radicales libres.
- Aumento en la producción de proteína quinasa-C, de citocinas y sustancias marcadoras del proceso inflamatorio, de vasoconstrictores que alteran la filtración glomerular.
- Aumento en el grosor de las membranas basales.
- Disfunción endotelial.
- Alteración en las superficies de filtración.
- Alteración del metabolismo intermedio propiciando la glucosilación de proteínas que lleva a una disfunción de la actividad de los glomérulos.
- Aumento de factores como el de necrosis tumoral- $\beta$ , que propicia la apoptosis de los podocitos.

La resistencia a la insulina, la activación del sistema renina-angiotensina y la sobreactividad del sistema simpático pueden también ser factores que contribuyan al desarrollo de enfermedad renal causada por diabetes. El sistema renina-angiotensina juega un rol vital en la progresión de la nefropatía. El bloqueo de este sistema puede detener el progreso de la nefropatía.

# La nefropatía diabética desde una perspectiva cambiante

**Este artículo presenta un resumen de los avances en el conocimiento de la enfermedad renal causada por la diabetes mellitus. Se hace mención a factores diagnósticos y terapéuticos que pueden ayudar a prevenir o mejorar esta seria complicación de la diabetes mellitus.**



**Myriam Z. Allende Vigo, MD, MBA, FACP, FACE**

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología

Graduada y catedrática de medicina de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico

Práctica privada en Humacao

**A**sí como la diabetes mellitus se ha convertido en una de las enfermedades de mayor frecuencia en el mundo, del mismo modo va aumentando en forma exponencial el número de personas con complicaciones causadas por esta enfermedad. Una de las complicaciones más serias es la enfermedad renal permanente, de la cual la diabetes se ha convertido en la causa más frecuente. Esta complicación crónica puede llevar a incapacidad con disminución en la calidad y en la expectativa de vida. Un 40% del total de los casos de pacientes que requieren diálisis por insuficiencia renal en los Estados Unidos y en Puerto Rico es atribuido a la diabetes.

Las complicaciones crónicas de la diabetes son importantes pero no se presentan necesariamente en todos los pacientes, por lo que sería ideal poder determinar con antelación quiénes son los sujetos en riesgo de desarrollarlas. Así, poder determinar los factores precipitantes de las complicaciones es muy importante para intentar detener su aparición o desarrollo. Del mismo modo, cuando ya se llegó a desarrollar una complicación, se vuelve necesario intentar revertir los daños o, en todo caso, detenerlos.

## Relación de diabetes y fallo renal

Los estudios científicos nos ofrecen avances en la evaluación y alternativas de tratamiento de la enfermedad renal en las personas con diabetes. La aparición de enfermedad renal, nefropatía, se suele asociar con niveles elevados de glucosa en la sangre.

La hiperglucemia puede causar:

- Alteración en el funcionamiento de la transcripción genética.
- Aumento de la producción de radicales libres.
- Aumento en la producción de proteína quinasa-C, de citocinas y sustancias marcadoras del proceso inflamatorio, de vasoconstrictores que alteran la filtración glomerular.
- Aumento en el grosor de las membranas basales.
- Disfunción endotelial.
- Alteración en las superficies de filtración.
- Alteración del metabolismo intermedio propiciando la glucosilación de proteínas que lleva a una disfunción de la actividad de los glomérulos.
- Aumento de factores como el de necrosis tumoral- $\beta$ , que propicia la apoptosis de los podocitos.

La resistencia a la insulina, la activación del sistema renina-angiotensina y la sobreactividad del sistema simpático pueden también ser factores que contribuyan al desarrollo de enfermedad renal causada por diabetes. El sistema renina-angiotensina juega un rol vital en la progresión de la nefropatía. El bloqueo de este sistema puede detener el progreso de la nefropatía.

## Factores que inciden en la evolución de la nefropatía

### Glucosa

La duración de la hiperglucemia así como su cantidad son factores que contribuyen al desarrollo y progreso de la nefropatía. Se observa una relación directa de la cantidad de glucemia, medida por el por ciento de hemoglobina glucosilada, con la aparición de nefropatía, que suele presentarse con mayor frecuencia a los 15 años o más después del diagnóstico de diabetes.

### Genética

El componente genético y hereditario también contribuye. La presencia de ciertas sirtuininas (genes que impactan en el envejecimiento) está asociada a desarrollar nefropatía.

### Modificables

Hay factores modificables que pueden impactar en el desarrollo de nefropatía, por lo que no fumar, el consumo de una dieta baja en proteínas y el control de la hipertensión son medidas para evitar el desarrollo o progresión de la nefropatía. Es importante controlar la hipercolesterolemia para disminuir el riesgo de desarrollar nefropatía.

## Diagnóstico y seguimiento de nefropatía

### Pruebas de laboratorio

Aunque consideramos a la **microalbuminuria** como una de las señales tempranas de daño al riñón, la aparición de albúmina en la orina en cantidades microscópicas es indicativa de daño cardiovascular y debe ser tomada como una señal de alerta para una intervención terapéutica. La microalbuminuria puede ser reversible y la mayoría de los pacientes que muestran microalbuminuria no progresan hacia el fallo renal permanente. Las guías de manejo de pacientes con diabetes recomiendan indicar esta prueba anualmente, comenzando al momento de diagnosticar diabetes tipo 2 o al quinto año del diagnóstico de diabetes tipo 1.

Simultáneamente, se debe ordenar una prueba de **creatinina** en suero, para hacer un estimado de filtración glomerular.

Ambas pruebas ayudan al médico a **clasificar las etapas de nefropatía**, desde la etapa 1 con hiperfiltración

No modificables	Modificables
Susceptibilidad étnica	Pobre control de glucemia
Susceptibilidad genética	Presión arterial elevada
Dieta rica en proteínas	Fumar
Duración de la diabetes	Colesterol elevado

Factores que aumentan el riesgo de nefropatía diabética.

glomerular sin microalbuminuria hasta la etapa 5 con fallo renal permanente. La etapa 1 de nefropatía cursa con disfunción renal sin anomalías en las pruebas de laboratorio. La nefropatía puede progresar de la etapa 1 a la etapa 2 con microalbuminuria, a la etapa 3 con macroalbuminuria.

Microalbuminuria equivale a excretar entre 30 y 300 miligramos de albumina en una colección de orina de 24 horas. Macroalbuminuria es la excreción de más de 300 miligramos de albumina en 24 horas.

Como las pruebas en orina de 24 horas para medir albúmina y depuración de creatinina se prestan a confusión, se ha popularizado el utilizar pruebas de la razón de albúmina sobre creatinina en orina y estimar la función glomerular por las formulas de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) o Cockcroft-Gault. Sin embargo, estas pruebas no son ideales. La fiebre, las infecciones urinarias y el ejercicio pueden alterar la excreción de albúmina en orina, por lo que en estos casos se debe repetir la prueba antes de poner el sello de micro o macroalbuminuria. Para la detección temprana también se encuentran en investigación las mediciones de cistatina-C y de lipasa endotelial.

### Importancia e impacto del control

Una vez que se detecta la microalbuminuria, los estudios han demostrado que, al disminuir la glucemia, se detiene o se retarda su progresión.

- El DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial*, demostró un 54% de reducción de nefropatía en pacientes con diabetes tipo 1.
- El estudio de Kumamoto demostró que al reducir la hemoglobina glucosilada a 7%, se redujo la nefropatía en un 70%.
- El estudio UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, demostró disminución en 24 a 33%

de nefropatía al reducir la hemoglobina glucosilada de 8% a 7% y este beneficio se mantenía diez años luego de concluir el estudio: la reducción de complicaciones microvasculares en un 24% persistía y era estadísticamente significativa.

- Recientemente, el estudio ADVANCE, demostró que los sujetos con diabetes a los que se les redujo la hemoglobina glucosilada a 6,4% con control intenso de la glucemia mostraron una reducción en nueva aparición o progreso de nefropatía de 21%, que es estadísticamente significativa.

### Recomendaciones de tratamiento para evitar o detener la nefropatía


- En primer lugar, se deben controlar la glucemia y la hipertensión.
- Se debe reducir la ingesta de proteínas.
- La meta de hemoglobina glucosilada debe ser menos de 7% de acuerdo a *American Diabetes Association (ADA)* o menos de 6,5% de acuerdo a *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*.
- El control de la presión arterial debe comenzar con el bloqueo del sistema renina-angiotensina, con inhibidores de la enzima convertidora, bloqueadores del receptor de angiotensina o inhibidores de renina. Todos han demostrado beneficio de reducción de albuminuria. El bloqueo dual del sistema no ha demostrado superioridad en evitar la progresión de la nefropatía. La presión arterial debe permanecer por debajo de 130/80, a menos que tengan albuminuria. La presión en ese caso debe mantenerse por debajo de 120/75.

### Investigación

Se encuentran en etapas de investigación nuevos medicamentos para la nefropatía diabética.

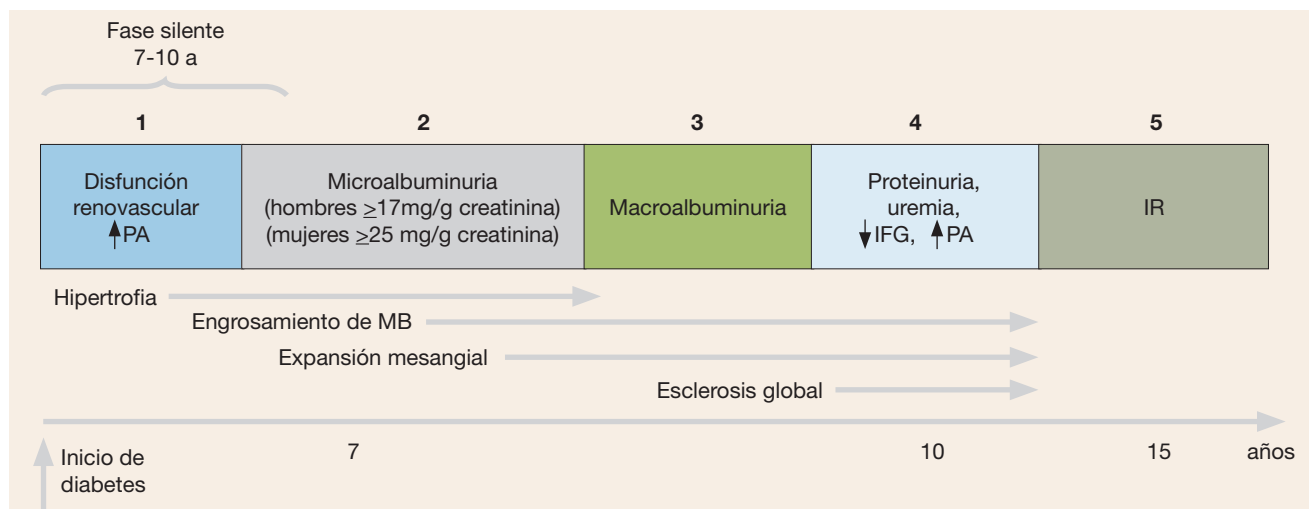
- Robuxistaurin, inhibidor de la kinasa proteica-C ha demostrado en estudios pre-clínicos y clínicos una reducción de la albuminuria y estabilización de la función renal.
- Barxodone, un factor de transcripción que reduce el *stress* oxidativo, también se ha estudiado en sujetos con nefropatía diabética, demostrando un aumento en la filtración glomerular sin disminución de la albuminuria.
- Pentoxifilina, que puede reducir marcadores inflamatorios y está siendo investigada como agente renoprotector en sujetos con nefropatía.

### Comentario

Aunque ha habido avances para reconocer y entender la enfermedad renal causada por la diabetes, todavía hay muchos aspectos por explorar. Sigue siendo fundamental la prevención de esta seria complicación mediante el control glucémico. 

### Referencias:

1. Temporal Trends in the Prevalence of Diabetic Kidney Disease in the United States *JAMA* 2011; (305) 24: 2532-2539.
2. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease 2011.
3. American Diabetes Association: Nephropathy in Diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27, Suppl.1: S79-S83, 2004.
4. Five Stages of Diabetic Nephropathy *Mayo Clinic Endocrinology Update* (2009) 4;2:6.
5. Diabetes Mellitus Standards of Care *Diabetes Care*, Vol 34, Suppl 1, Jan 2011.



Las cinco etapas de la nefropatía diabética

(MB: membrana basal, PA: presión arterial, IR: insuficiencia renal, IFG: índice de filtración glomerular).

## Factores que inciden en la evolución de la nefropatía

### Glucosa

La duración de la hiperglucemia así como su cantidad son factores que contribuyen al desarrollo y progreso de la nefropatía. Se observa una relación directa de la cantidad de glucemia, medida por el por ciento de hemoglobina glucosilada, con la aparición de nefropatía, que suele presentarse con mayor frecuencia a los 15 años o más después del diagnóstico de diabetes.

### Genética

El componente genético y hereditario también contribuye. La presencia de ciertas sirtuininas (genes que impactan en el envejecimiento) está asociada a desarrollar nefropatía.

### Modificables

Hay factores modificables que pueden impactar en el desarrollo de nefropatía, por lo que no fumar, el consumo de una dieta baja en proteínas y el control de la hipertensión son medidas para evitar el desarrollo o progresión de la nefropatía. Es importante controlar la hipercolesterolemia para disminuir el riesgo de desarrollar nefropatía.

## Diagnóstico y seguimiento de nefropatía

### Pruebas de laboratorio

Aunque consideramos a la **microalbuminuria** como una de las señales tempranas de daño al riñón, la aparición de albúmina en la orina en cantidades microscópicas es indicativa de daño cardiovascular y debe ser tomada como una señal de alerta para una intervención terapéutica. La microalbuminuria puede ser reversible y la mayoría de los pacientes que muestran microalbuminuria no progresan hacia el fallo renal permanente. Las guías de manejo de pacientes con diabetes recomiendan indicar esta prueba anualmente, comenzando al momento de diagnosticar diabetes tipo 2 o al quinto año del diagnóstico de diabetes tipo 1.

Simultáneamente, se debe ordenar una prueba de **creatinina** en suero, para hacer un estimado de filtración glomerular.

Ambas pruebas ayudan al médico a **clasificar las etapas de nefropatía**, desde la etapa 1 con hiperfiltración

No modificables	Modificables
Susceptibilidad étnica	Pobre control de glucemia
Susceptibilidad genética	Presión arterial elevada
Dieta rica en proteínas	Fumar
Duración de la diabetes	Colesterol elevado

Factores que aumentan el riesgo de nefropatía diabética.

glomerular sin microalbuminuria hasta la etapa 5 con fallo renal permanente. La etapa 1 de nefropatía cursa con disfunción renal sin anomalías en las pruebas de laboratorio. La nefropatía puede progresar de la etapa 1 a la etapa 2 con microalbuminuria, a la etapa 3 con macroalbuminuria.

Microalbuminuria equivale a excretar entre 30 y 300 miligramos de albumina en una colección de orina de 24 horas. Macroalbuminuria es la excreción de más de 300 miligramos de albumina en 24 horas.

Como las pruebas en orina de 24 horas para medir albúmina y depuración de creatinina se prestan a confusión, se ha popularizado el utilizar pruebas de la razón de albúmina sobre creatinina en orina y estimar la función glomerular por las formulas de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) o Cockcroft-Gault. Sin embargo, estas pruebas no son ideales. La fiebre, las infecciones urinarias y el ejercicio pueden alterar la excreción de albúmina en orina, por lo que en estos casos se debe repetir la prueba antes de poner el sello de micro o macroalbuminuria. Para la detección temprana también se encuentran en investigación las mediciones de cistatina-C y de lipasa endotelial.

### Importancia e impacto del control

Una vez que se detecta la microalbuminuria, los estudios han demostrado que, al disminuir la glucemia, se detiene o se retarda su progresión.

- El DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial*, demostró un 54% de reducción de nefropatía en pacientes con diabetes tipo 1.
- El estudio de Kumamoto demostró que al reducir la hemoglobina glucosilada a 7%, se redujo la nefropatía en un 70%.
- El estudio UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, demostró disminución en 24 a 33%

de nefropatía al reducir la hemoglobina glucosilada de 8% a 7% y este beneficio se mantenía diez años luego de concluir el estudio: la reducción de complicaciones microvasculares en un 24% persistía y era estadísticamente significativa.

- Recientemente, el estudio ADVANCE, demostró que los sujetos con diabetes a los que se les redujo la hemoglobina glucosilada a 6,4% con control intenso de la glucemia mostraron una reducción en nueva aparición o progreso de nefropatía de 21%, que es estadísticamente significativa.

### Recomendaciones de tratamiento para evitar o detener la nefropatía


- En primer lugar, se deben controlar la glucemia y la hipertensión.
- Se debe reducir la ingesta de proteínas.
- La meta de hemoglobina glucosilada debe ser menos de 7% de acuerdo a *American Diabetes Association (ADA)* o menos de 6,5% de acuerdo a *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*.
- El control de la presión arterial debe comenzar con el bloqueo del sistema renina-angiotensina, con inhibidores de la enzima convertidora, bloqueadores del receptor de angiotensina o inhibidores de renina. Todos han demostrado beneficio de reducción de albuminuria. El bloqueo dual del sistema no ha demostrado superioridad en evitar la progresión de la nefropatía. La presión arterial debe permanecer por debajo de 130/80, a menos que tengan albuminuria. La presión en ese caso debe mantenerse por debajo de 120/75.

### Investigación

Se encuentran en etapas de investigación nuevos medicamentos para la nefropatía diabética.

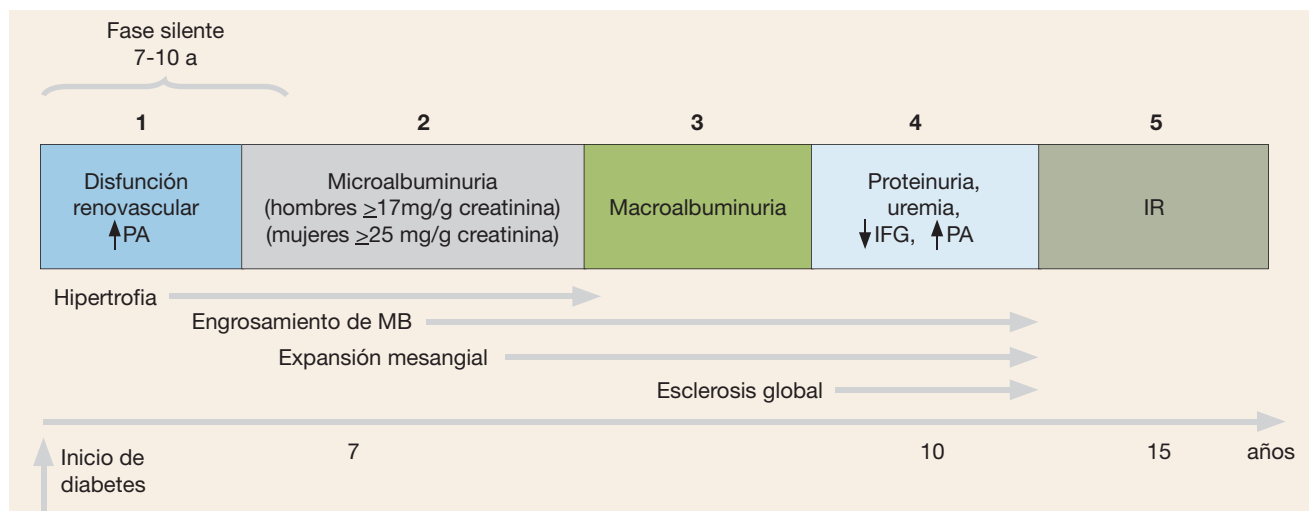
- Robuxistaurin, inhibidor de la kinasa proteica-C ha demostrado en estudios pre-clínicos y clínicos una reducción de la albuminuria y estabilización de la función renal.
- Barxodone, un factor de transcripción que reduce el *stress* oxidativo, también se ha estudiado en sujetos con nefropatía diabética, demostrando un aumento en la filtración glomerular sin disminución de la albuminuria.
- Pentoxifilina, que puede reducir marcadores inflamatorios y está siendo investigada como agente renoprotector en sujetos con nefropatía.

### Comentario

Aunque ha habido avances para reconocer y entender la enfermedad renal causada por la diabetes, todavía hay muchos aspectos por explorar. Sigue siendo fundamental la prevención de esta seria complicación mediante el control glucémico. 

### Referencias:

1. Temporal Trends in the Prevalence of Diabetic Kidney Disease in the United States JAMA 2011; (305) 24: 2532-2539.
2. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease 2011.
3. American Diabetes Association: Nephropathy in Diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27, Suppl.1: S79-S83, 2004.
4. Five Stages of Diabetic Nephropathy Mayo Clinic Endocrinology Update (2009) 4;2:6.
5. Diabetes Mellitus Standards of Care Diabetes Care, Vol 34, Suppl 1, Jan 2011.



Las cinco etapas de la nefropatía diabética

(MB: membrana basal, PA: presión arterial, IR: insuficiencia renal, IFG: índice de filtración glomerular).