

56

#### TERAPIA GÉNICA CON FACTOR DE CRECIMIENTO DE LOS HEPATOCITOS EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA EXPERIMENTAL

Josep M Cruzado, Marta Riera, Cristina Fillat, Núria Lloberas, Joan Torras, Immaculada Herrero, Josep M Arán, August Vidal, Alberto M Castelao, Josep M Grinyó. Servicio de Nefrología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Bellvitge y Departamento de Genética Molecular, Institut de Recerca Oncològica, L'Hospitalet, Barcelona, España.

La activación del eje renina-angiotensina y el TGF- $\beta$ 1 juegan un papel importante en el desarrollo de la nefropatía diabética. Ambos inhiben la síntesis de HGF en las células mesangiales y endoteliales. La administración de hHGF ejerce un efecto antifibrogénico en modelos de nefropatía experimental que cursan con proteinuria a la vez que permite la transdiferenciación de célula mesenquimal a epitelial.

En primer lugar estudiamos en ratas diabéticas el balance renal entre TGF- $\beta$ 1/HGF. Se indujo diabetes en ratas Sprague-Dawley mediante inyección de estreptozotocina (60 mg/kg). Se administró insulina cada día para mantener la glicemia entre 300-400 mg%. Los animales se sacrificaron a 1 semana y 2, 4, 6 y 8 meses después de la inducción de diabetes. Se utilizaron ratas no diabéticas de la misma edad como controles. Tanto HGF como TGF- $\beta$ 1 en plasma y tejido se determinaron mediante ELISA específico. Después de la inducción de diabetes se produjo un pequeño pico plasmático de HGF (8 semanas,  $1.2 \pm 0.1$  vs  $0.3 \pm 0.05$  ng/ml,  $p=0.04$ ), aunque en ningún momento existieron diferencias en el contenido renal de HGF entre las ratas diabéticas y los controles ( $689 \pm 30$  vs  $601 \pm 91$  pg/mg proteína,  $p=ns$ , a las 32 semanas). En cambio, en los animales diabéticos se produjo un incremento progresivo de TGF- $\beta$ 1, tanto en plasma ( $44 \pm 11$  vs  $14 \pm 11$  pg/ml,  $p=0.03$ ; a las 32 semanas) como en tejido renal ( $35 \pm 7$  vs  $11 \pm 2$  pg/mg proteína,  $p=0.04$ ; a las 32 semanas), lo que se tradujo en un aumento de la ratio renal de TGF- $\beta$ 1/HGF en la nefropatía diabética ( $41 \pm 1$  vs  $12 \pm 0.1$ ,  $p=0.03$ , a las 32 semanas). A continuación estudiamos el efecto de contrabalancear el incremento de TGF- $\beta$ 1 mediante terapia génica con hHGF. Para ello, inyectamos en el músculo tibial posterior 800  $\mu$ g de DNA plasmídico formulado con el poloxámero SP1017 codificando hHGF. Se aumentó la eficiencia de la transferencia mediante electroporación. Se establecieron 2 grupos de tratamiento: nefropatía diabética en fase precoz (16 semanas post-STZ) y en fase establecida (32 semanas post-STZ). Después de la inyección de hHGF, los animales se siguieron durante 4 semanas. Paralelamente ratas diabéticas no tratadas con hHGF y ratas diabéticas tratadas con implantes de insulina para conseguir normoglicemia, fueron utilizadas como grupos control. Se determinó proteinuria (mg/24h), microalbuminuria ( $\mu$ g/24h), aclaramiento de inulina ( $\mu$ l/min/100g) y volumen glomerular medio (VGM,  $\mu$ 3/10-6). La terapia génica con hHGF a las 32 semanas (nefropatía diabética establecida) detiene el incremento de proteinuria, revierte la hiperfiltración ( $414 \pm 26$  pre vs  $350 \pm 32$  post) y reduce el tamaño glomerular ( $4.7 \pm 0.5$  pre vs  $3.8 \pm 0.2$  post).

En conclusión, en la nefropatía diabética se produce una alteración en el renal balance de TGF- $\beta$ 1 y HGF. El reestablecimiento de este balance mediante terapia génica con hHGF podría ser útil en el tratamiento de la nefropatía diabética.

58

#### CONTROL DE TA EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS REMITIDOS A UNA CONSULTA DE NEFROLOGÍA

F. Tornero, B. Rincon, J. Uson, J. E. Riu. Sección de Nefrología, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.

**INTRODUCCION:** La Diabetes Mellitus (DM) constituye en la actualidad la causa más frecuente de IRC siendo, además de la causa más frecuente de entrada en diálisis, una de los motivos más importantes de remisión a la consulta de nefrología. Uno de los factores más importantes en el desarrollo y en la evolución de la nefropatía diabética es el control de la TA, tanto por cifras de control (descender hasta 130/80 o incluso 120/70 en caso de existir IRC) como por fármaco usado (ARA-II o IECA). Nos ha parecido importante conocer el grado de control de los pacientes con DM remitidos a nuestra consulta, el tipo de fármacos usados así como la actitud seguida por nosotros y el efecto sobre la TA.

**PACIENTES Y METODOS:** Hemos estudiado todos los pacientes nuevos remitidos a la consulta de Nefrología durante un año, analizando el motivo de remisión, la presencia o no de DM, IRC, cifras de TA y fármacos usados para el control de dicha TA. Estos datos se analizaron tanto de forma basal como tras la finalización del estudio y la modificación terapéutica realizada.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 431 pacientes (190 varones y 241 mujeres, edad media 57.6 años) remitidos a la consulta de nefrología durante el año 2000. El 85.6% de pacientes procedían de Atención Primaria. De los pacientes analizados, 95 (22%) estaban diagnosticados de DM en el momento de su remisión, presentando cifras de TA de 170/96 mmHg. Las causas de remisión fueron la HTA en un 60.6% y la IRC en un 33.3%. De todos los pacientes con DM, un 36.3% de ellos tenían alteración de la función renal conocida en el momento de su remisión. Un 90.9% de pacientes recibía tratamiento hipotensor y un 57.6% recibía más de un fármaco. Entre los fármacos hipotensores usados destacaban los IECA (51.5%), seguido por diuréticos (48.4%) y calcioantagonistas (33.3%).

Tras ser vistos en la consulta de nefrología aumento el número de diagnósticos de DM a 109 pacientes (25.3%), de los cuales 43 (39.4%) fueron diagnosticados de IRC. Las cifras de TA fueron de 153/84 mmHg observándose un descenso significativo tanto para la TA sistólica ( $p<0.01$ ) como para la TA diastólica ( $p<0.001$ ). En 101 pacientes (92.6%) se modificó el tratamiento hipotensor, generalmente aumentando el número de fármacos (55.2%). Los fármacos más usados continuaban siendo los IECA (56%), seguidos por los diuréticos (55%). Se observa un incremento llamativo de los calcioantagonistas hasta un 49.2% (fundamentalmente a expensas del verapamil) y de los ARA-II (39.4%), con disminución de los betabloqueantes (1.8%).

**CONCLUSION:** Un 25% de los pacientes remitidos a una consulta de nefrología presentan DM. De ellos un 40% tienen IRC. Aunque mejora el control de las cifras de TA, muy elevadas inicialmente, este no llega a ser óptimo. Entre los fármacos usados destacan aquellos que bloquean el sistema renina angiotensina.

57

#### PARÁMETROS INFLAMATORIOS SÉRICOS Y URINARIOS Y NEFROPATÍA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2. POTENCIALES IMPLICACIONES PATOGENÉTICAS

J.F. Navarro, C. Mora, M. Macía, A. Rivero, E. Gallego, J. Chahin, M. Méndez, J. García.

Recientes trabajos han demostrado la existencia de un componente inflamatorio en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que ha sido relacionado con algunas de sus complicaciones. Así, se ha observado una asociación significativa entre los niveles séricos de marcadores inflamatorios y la presencia de microalbuminuria (MAB). En el presente estudio hemos analizado en pacientes diabéticos tipo 2 con MAB o proteinuria (PT) leve ( $<1$  g/día) y función renal normal, los niveles de marcadores inflamatorios en suero [proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF)] y orina (TNFo), investigando su relación con la excreción urinaria de albúmina (EUA) y su papel como predictores de la misma.

Estudiamos 61 pacientes con DM2, normotensos ( $TA < 140/90$  mmHg) y sin antecedentes clínicos de enfermedad cardiovascular. En 15 pacientes la EUA era normal ( $<30$  mg/día) y en los 46 restantes era inferior a 1 g/día ( $337 \pm 291$  mg/día). Estos 61 pacientes diabéticos fueron comparados con 15 individuos sanos, observando en los casos de DM2 unos niveles significativamente mayores ( $p<0.001$ ) de PCR [ $4.9 \pm 1.9$  vs  $1.8$  (0.2-3.6) mg/ml], TNF [ $4.9$  (0.7-12) vs  $2.2$  (0.7-5) pg/mg] y TNFo [ $12$  (1-29) vs  $4.1$  (1-12)]. Al comparar los pacientes diabéticos entre sí en función de la EUA, encontramos que los sujetos con MAB o PT tenían un mayor tiempo de evolución de diabetes (Tº DM), un peor control metabólico y unos mayores niveles de parámetros inflamatorios, tanto séricos como urinarios.

	Normoalbuminuria (N=15)	MAB (N=29)	PT (N=17)
Tº DM (años)	8.34 ± 1.7	12.4 ± 3.6c	17.3 ± 8c
Hb glicosilada (HbA1c, %)	6.8 ± 0.9	7.5 ± 1	8.3 ± 1.2c,d
EUA (mg/día)	15.8 ± 6.4	139 ± 76b	675 ± 189c,e
PCR (mg/ml)	2.2 (1-4)	5 (1-18)c	4.8 (1.9-9)c
TNF (pg/ml)	2.5 (0.7-7)	6.5 (0.9-12)c	4 (2.8-8.9)c
TNFo (pg/mg)	7 (1-12)	13 (5-22)c	16 (9-29)c

a  $p<0.05$ , b  $p<0.01$ , y c  $p<0.001$  vs Normoalbuminuria; d  $p<0.05$  y e  $p<0.001$  vs MAB. El análisis de regresión simple mostró una relación significativa ( $p<0.001$ ) entre la EUA y el Tº DM ( $r=0.55$ ), la HbA1c ( $r=0.59$ ), la PCR ( $r=0.48$ ) y el TNFo ( $r=0.71$ ). Por su parte, el TNFo se relacionó con el Tº DM ( $r=0.38$ ,  $p<0.01$ ), la HbA1c ( $r=0.54$ ,  $p<0.001$ ) y los niveles de PCR ( $r=0.48$ ,  $p<0.001$ ), pero no con la concentración sérica de esta citoquina. Después de controlar por el efecto de otras variables mediante el análisis de correlación parcial, la relación entre la EUA y el TNFo continuaba siendo significativa ( $r=0.35$ ,  $p<0.01$ ). Finalmente, el análisis de regresión múltiple mostró que el TNFo, el Tº DM y los niveles de HbA1c y PCR, eran predictores de la EUA en estos pacientes ( $R$  múltiple=0.80,  $p<0.001$ ):  $EUA = -599.7 + (51 \times HbA1c) + (27 \times PCR) + (21 \times T^\circ DM) + (14 \times TNFo)$ .

En conclusión, la DM2 incluye un componente inflamatorio, existiendo una correlación significativa entre la EUA y los parámetros inflamatorios (PCR y TNFo), los cuales son predictores de la misma. Interesantemente, los niveles de TNFo no se relacionan con la concentración sérica de esta citoquina. Globalmente, estos datos sugieren la posible existencia de un componente inflamatorio subclínico a nivel intrarrenal que pudiera jugar algún papel patogénico en el desarrollo de la lesión renal en la DM2.

#### CARACTERÍSTICAS Y FACTORES DE RIESGO DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS ASISTIDOS EN UNA CONSULTA DE NEFROLOGÍA

Górriz JL, Molina P, Gavela E, A. Nuñez, Sancho A, E. Alcoy, A. Avila, JF Crespo y LM Pallardó. Serv. Nefrología, Hospital Universitario Dr Peset, Valencia.

#### OBJETIVO:

Analizar las características epidemiológicas, factores de riesgo vascular y datos analíticos que nos ayuden a definir el perfil de los pacientes con diabetes mellitus asistidos en la consulta de nefrología de nuestro hospital.

#### PACIENTES Y METODOS

Se ha realizado un corte transversal analizando 100 pacientes diabéticos remitidos a nuestra consulta para estudio desde los meses de enero hasta diciembre de 2001. Se han analizado las características demográficas y antropométricas, factores de riesgo vascular, motivo de envío a nefrología, especialidad de remisión del paciente y datos analíticos. Los datos eran procesados el día de la consulta utilizando la aplicación informática Nefrosoft® Consulta 1.0, exportándose a un paquete estadístico para el tratamiento de datos.

#### RESULTADOS

Los pacientes estudiados fueron 9 pacientes DM tipo 1 (9%) y 91 DM tipo 2 (91%). Sexo: mujer 46%, varón: 54%. La edad media en los DM tipo 1 fue de 48 ± 13 años, y en los tipo 2 fue de 67 ± 10 años (rango 44-89). Las especialidades que remitieron a los pacientes fueron: Atención Primaria (24.2%), Endocrinología (24.2%), Cardiología (9.2%), Urgencias (9.2%), Oftalmología (8.5%), Urología (8.5%), Alta de Nefrología (6%), Cirugía Vascular (4.7%) y Neurología (4.7%). El motivo de remisión fue: Insuficiencia renal a estudio 55.3%, Insuficiencia renal con diagnóstico clínico de probable nefropatía diabética 28.7%, proteinuria 12%, HTA 4%. Los factores de riesgo y patología asociada fueron: retinopatía diabética (88%), HTA (92%), insuficiencia renal (84%), obesidad (IMC  $> 30$ ): 31.3%, hiperuricemia 25%, vasculopatía periférica (25%), tabaquismo (23%), pie diabético (20%), osteoartritis (19%), angor-IMA (18%), prostatismo (17%), AVC (15%), AIT (13%), distimias (13%), insuficiencia cardíaca (9%), EPOC (9%), demencia (4%).

Los datos analíticos en la primera consulta en los DM tipo 1 fueron: creatinina  $1.8 \pm 0.7$  mg/dl, Cl creat:  $46 \pm 24$  ml/min, proteinuria:  $1.7 \pm 2.4$  g/d. La TA sistólica fue  $141 \pm 20$  y la TA diastólica:  $79 \pm 10$ , el IMC fue de  $27.1 \pm 2.9$ . En los diabéticos tipo 2 fueron creatinina  $2.1 \pm 0.6$  mg/dl, Cl creat:  $45 \pm 21$  ml/min, proteinuria:  $1.5 \pm 1.4$  g/d. La TA sistólica fue  $140 \pm 15$ , TA diastólica:  $80 \pm 7$ , el IMC fue de  $29.4 \pm 5.2$ .

**CONCLUSION:** Los pacientes con diabetes mellitus asistidos en la consulta de Nefrología presentan importante comorbilidad especialmente cardiovascular y se remiten tardíamente según los consensos de atención multidisciplinar del paciente diabético.

59

60

#### EFFECTO DEL QUINAPRIL, DILTIAZEM Y SU COMBINACIÓN EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE DIABETES TIPO 2. PREVENCIÓN vs TRATAMIENTO.

(1)Blanco S, (2)Penin R, (3)Casas I, (2)López D, (1)Romero R  
(1)Dpto Nefrología, Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona), (2) Dpto Anatomía Patológica, Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona), (3) Dpto Medicina Preventiva, Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona)

Recientes estudios experimentales y clínicos sugieren que el uso de drogas antihipertensivas confiere renoprotección frente al desarrollo de proteinuria y glomerulosclerosis.

Objetivos: comparar el efecto un calcio antagonista (diltiazem), de un IECA (quinapril) y su combinación. Se estudió la importancia del momento del inicio terapéutico.

Métodos utilizados: se utilizaron 56 ratas Zucker obese como modelo de diabetes tipo II, que se distribuyeron en seis grupos: control, quinapril prevención y tratamiento, diltiazem prevención y tratamiento y tratamiento con quinapril plus diltiazem.

#### Resultados:

	Pr sistólica	Proteinuria	Glomerulosclerosis	Desmina
Control (n= 8)	150 ± 2	144 ± 2	12 ± 7	6 ± 1
Q P (n= 8)	(a,f)139 ± 4	(a)7 ± 1	(a,b)0.5 ± 0.3	(a,b)1 ± 0.5
D P (n= 8)	143 ± 4	(b)137 ± 12	(a) 4 ± 1.7	8 ± 2
Q+D T (n= 10)	(a,c)142 ± 2	(a,c)94 ± 15	(a,c) 4 ± 1.4	(a)2.5 ± 0.5
Q T (n= 10)	(a,d)125 ± 2	(a,d)16 ± 4	(a,d) 0.8 ± 0.4	(a,d)2.5 ± 0.6
D T (n=10)	(a)137 ± 3	107 ± 15	(a) 3 ± 0.7	(a,e)13 ± 2

Media ± Error. QP, prevención con quinapril; DP, prevención con DZM, Q+DT, tratamiento con quinapril más DZM, QT, tratamiento con quinapril; DT, tratamiento con DZM. ANOVA, P entre grupos < 0.05, (a) Valor indicado vs control, (b) QP vs DP, (c) Q+DT vs QT, (d) QT vs DT, (e) Q+DT vs DT, (f) QP vs QT

Conclusiones: El tratamiento con quinapril normalizó la proteinuria y las lesiones glomeruloscleróticas. El tratamiento con DZM no fue efectivo en lo que se refiere a la disminución de la proteinuria pero sí lo fue en la prevención de las lesiones glomerulares. La asociación de ambos fármacos no aportó ningún efecto adicional. A diferencia del quinapril el DZM no previno el daño podocitario introduciendo una duda sobre poder renoprotector del DZM a largo plazo. Se encontraron escasas diferencias cuando se estudiaba la diferencia entre el efecto del tratamiento y prevención.

61

#### FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA (EVP) EN PACIENTES DIABÉTICOS CON INSUFICIENCIA RENAL EN DIALISIS.

J. Esteban Morcillo; C. Pérez Melón; E. Armada; A. Otero\*; P.Gayoso\*\*

\*Servicio Nefrología. \*\*Unidad Investigación.

Complejo Hospitalario de Ourense. Fundación Renal Iñigo alvarez de Toledo. Ourense. España

La EVP es una entidad que nos encontramos cada día con mayor frecuencia en los pacientes con insuficiencia renal en programa de diálisis debido al progresivo aumento de su edad y a la mayor prevalencia de pacientes diabéticos. Los factores de riesgo implicados en la EVP son múltiples: Diabetes Mellitus, hiperlipidemia, HTA, hábito de fumar, hiperhomocisteinemia, estrés oxidativo, malnutrición, niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno.

Objetivo: valorar la influencia de los factores de riesgo cardiovascular en el desarrollo de EVP en pacientes diabéticos en IRC, utilizando el índice tobillo brazo (ITB) como marcador de EVP.

Material y método: Se incluyen pacientes diabéticos, tipo 1 y 2 con IRC en diálisis. Se valoraron los siguientes datos: Edad, sexo, tiempo de diabetes y en diálisis. Factores de riesgo conocidos (Diabetes Mellitus, Hábito de fumar, HTA, Hiperlipidemia), Grado de Leriche, (ITB). Se determinó: Hgb, Hct, Coagulación, Fibrinógeno, Glucosa, Urea, Cr, Uric, Albúmina, Bicarbonato, PTHi, Colesterol, Triglicéridos, HDL, LDL Apo A1, Apo B, Lipo (a), Homocisteína, ácido Fólico y PCR. Metodología estadística: Cálculo de M+/DS y comparación de medias mediante V de Cramer's, Test de Mann-Whitney U, coeficiente de correlación de Pearson, y Test de distribución normal de Shapiro-Wilk. Resultados. Se estudian 36 pacientes diabéticos con IRC, 19 en hemodiálisis y 17 en diálisis peritoneal. Veinticinco varones y once mujeres. La edad media de 59,1 +/- 2 años. El tiempo desde el diagnóstico de la diabetes fue de 210 +/- 4,04 meses y el de estancia en diálisis de 22,1 +/- 60,6. De los 36 pacientes, tres son fumadores, treinta y uno (86,1 %) hipertensos, nueve (25 %) son tratados con hipolipemiantes. En 16 (44,4 %) había clínica de EVP (cinco grado IV, dos grado III, y 9 grado II). Se analiza la correlación existente entre ITB con las demás variables encontrándose una correlación negativa, significativa con la edad, y niveles de hemoglobina. Posteriormente se comparan las variables entre el grupo de pacientes con ITB patológico (N 13) respecto a los de ITB normal (N 23) encontrándose en los primeros niveles más elevados de LDL, Apo B, homocisteína, y fundamentalmente de Lipo (a). Los niveles de APO A, fueron inferiores, con significación estadística, en los pacientes con ITB patológico.

Conclusión: 1) Existe una Elevada prevalencia de EVP en nuestra población diabética en diálisis. 2) Los pacientes con EVP tienen mayor edad, y un perfil más aterogénico condicionado por unos niveles superiores de Lipo (a) e inferiores de HDLc y Apo A.

62

#### INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS (DM) ESTUDIO PREDIALISIS.

MJ Gutiérrez, M. Goicoechea, S. G. de Vinuesa, F. Gómez, A. Tejedor, J. L. Fernández y J. Luño. H.G.U. GREGORIO MARAÑÓN. MADRID. ESPAÑA

La nefropatía diabética es la causa más frecuente de insuficiencia renal en los pacientes que inician actualmente tratamiento con diálisis. Además, pacientes con otras nefropatías padecen DM tipo 2. En nuestro centro, el 42% de los pacientes que han comenzado diálisis en 2001 son diabéticos. Para valorar su situación prediálisis hemos estudiado a los 37 pacientes diabéticos (23 hombres y 14 mujeres) que han iniciado tratamiento con diálisis (36 HD, 1 DPCA) durante el año 2001, con edades entre 33-79 años (x 66±11). En 36/37 casos era DM tipo 2 y solo el más joven padecía DM tipo 1. La etiología de la insuficiencia renal era nefropatía diabética en 25 (68%), glomerulonefritis crónica en 4 casos (11%), vascular-hipertensiva en 3 (8%) y enfermedad poliquística en otros 3 (8%). El 40% fueron remitidos desde atención primaria, el 44% por otros especialistas y un 16% a través del Sº de urgencias. El tiempo de evolución conocido de la IR antes de su primera consulta en nefrología fue de 27±20 meses y el tiempo transcurrido en la consulta hasta el inicio de la diálisis de 38±42 meses. Al comienzo del seguimiento el 97% eran hipertensos mal controlados (172±31/91±18 mm Hg) con una media de 2,2±1,3 fármacos/paciente y solo el 43% recibía tratamiento con IECA o ARA II, pero el 62% tomaba diuréticos. El 49% tenía enfermedad vascular periférica y el 27% cardiopatía isquémica. La Cr inicial fue de 3,6±2,7 mg/dl y el CCr 28,1 ±18,4 ml/min y solo dos pacientes tenían Cr ≤1,3 mg/dl en su primera consulta en nefrología, el colesterol 203±54 mg/dl (el 26 % tratados con estatinas), el Hto de 33,1±5,1% y los niveles de PTH 276 ±232 pg/ml.

Durante su seguimiento en nefrología el 62% han recibido tratamiento con rHuEpo (79±83U/Kg/semana), el 30% suplementos i.v. de hierro y el 72 % calcitriol oral. Se ha realizado acceso ambulatorio para diálisis en 27 casos (43% fistulas autólogas, 46% prótesis de goretex, 8% catéteres perm-cath, 1 catéter para DPCA) con CCr de 21± 7 ml/min, pero los otros 10 pacientes han necesitado ingreso hospitalario (x 12,9± 14 días) y catéteres transitorios para comenzar el tratamiento con HD. La causa más frecuente de deterioro agudo de la función renal que ha requerido HD de urgencia en ellos ha sido la insuficiencia cardíaca congestiva. Al comienzo del tratamiento con diálisis la Cr ha sido de 6,8± 4,5 mg/dl, el CCr 7,6±8 ml/min, el Hto 32,1±7,4%, la PTH 516±438 pg/ml y el colesterol 182±57mg/dl. Las cifras de TA estaban mejor controladas (152± 24 /79±15mm Hg) con mayor número de antihipertensivos (3±1,4 fármacos/paciente) y el 76% recibían tratamiento con IECA o ARA II.

En conclusión: los pacientes diabéticos llegan al nefrólogo con IR avanzada, cifras de PA mal controladas y sin bloqueantes del sistema renina-angiotensina en más de la mitad de los casos. Solo un 40% son remitidos por su médico de atención primaria. La cuarta parte de ellos necesitan HD urgente, antes de disponer de acceso definitivo, por primer contacto con el nefrólogo a través del Sº de Urgencias o por descompensación aguda de la función renal por insuficiencia cardíaca.

63

#### PREVALENCIA DE LA AFECTACIÓN RENAL EN UNA POBLACIÓN DE DIABÉTICOS TIPO 2 SEGUIDOS EN ATENCIÓN PRIMARIA

R Marín (1), S Tranche (2), L Rodríguez Mañas (3), J Abellán (4), P Aranda (5), C Calvo (6) A Coca (7), M Gorostidi (8) en representación del Grupo de Estudio PIRDDOS.

(1) Servicio de Nefrología, Hospital Covadonga, Oviedo. (2) Centro de Salud de El Cristo, Oviedo. (3) Hospital Universitario de Getafe. (4) Centro de Salud San Andrés, Murcia. (5) Hospital Regional de Málaga. (6) Hospital Universitario de Santiago de Compostela. (7) Hospital Clínico de Barcelona. (8) Hospital de Jario, Asturias.

Objetivos.-En sus fases iniciales el seguimiento clínico de la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) se realiza en Atención Primaria. El objetivo principal del trabajo es conocer, en este nivel asistencial, la prevalencia y significado de la presencia de nefropatía.

Métodos.- Estudio descriptivo y transversal realizado en el ámbito de la Atención Primaria. Durante tres meses consecutivos 178 médicos de 16 comunidades autónomas de nuestro país incluyeron los primeros 20 enfermos con DM2, que de un modo consecutivo acudieron a la consulta. En cada paciente se midió la presión arterial y se determinó la concentración en sangre de creatinina, glucosa y HbA1c. La proteinuria se midió en la primera orina de la mañana mediante una tira reactiva. Además, se verificó la presencia de patología cardiovascular asociada.

Resultados.- El total de la muestra fue de 3.583 diabéticos, con edad media de 64 +/- 10 años (varones 45 %). En 523 (15,5 %) pacientes se observó una creatinina >= 1,2 mg/dl y en 794 (23,5 %) la proteinuria fue positiva, siendo >= de 2- en 215 (6,5 %). Los pacientes con creatinina >= 1,2 mg/dl presentaron mayor edad, niveles más altos de presión arterial y mayor prevalencia de patología cardiovascular asociada (32 % vs 19,5 %), respecto a los enfermos con creatinina inferior.. Esta diferencia se mantuvo tras el análisis de regresión logística múltiple (OR 1,47, I de C 95 % 1,14-1,90; p=0,002). Los pacientes con proteinuria mostraron una mayor prevalencia de patología cardiovascular concomitante (OR 1,83; I de C 1,47-2,27; p<0,0001) que los pacientes con proteinuria negativa. Dicha asociación fue continua y creciente desde el grado de proteinuria negativa al de proteinuria >= 2+ (p<0,001 para la tendencia).

Conclusiones.- La cuarta parte de los diabéticos tipo 2 seguidos en Atención Primaria tienen afectación renal y muestran un mayor grado de patología orgánica concomitante.

64

**PAPEL DE LA PROTEÍNA RELACIONADA CON LA HORMONA PARATIROIDEA (PTHrP) EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA: ESTUDIOS EN CÉLULAS RENALES EN CULTIVO, EN RATONES Y EN HUMANOS.**

A. Izquierdo<sup>1</sup>, P. López-Luna<sup>1</sup>, A. Ortega<sup>2</sup>, M.A. Gutiérrez-Tarrés<sup>1</sup>, J. Bover<sup>3</sup>, F. Algaba<sup>3</sup>, P. Esbrit<sup>2</sup>, R.J. Bosch<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>, Depto. de Fisiología, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares; <sup>2</sup>, Fundación Jiménez Díaz, Madrid y <sup>3</sup>, Fundació Puigvert, Barcelona.

La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) está presente en el riñón, donde tiene capacidad de modular la función glomerular y posee además efecto mitogénico. Tanto PTH como PTHrP se unen a un mismo receptor el denominado receptor PTH/PTHrP tipo 1 (PTH1R). En estudios previos de nuestro grupo hemos observado un incremento de la expresión renal -glomerular- de PTHrP en un modelo de nefropatía diabética (ND) inducida por estreptozotocina (STZ) en ratones.

En el presente estudio, hemos analizado la expresión de PTH1R en ratones con ND inducida por STZ (65 mg/kg) así como la expresión de PTHrP y PTH1R (RT-PCR, RPA y western blot) en células mesangiales humanas (HMC) y en células tubulares de ratón (MCT) en presencia y ausencia de una elevada concentración de glucosa (450 mg/dl) y/o insulina (10 mg/ml).

Se estudió además la localización de renal de PTHrP y PTH1R por inmunohistoquímica utilizando anticuerpos específicos en ratones y en biopsias renales de 6 pacientes con ND, 2 pacientes con diabetes tipo 1 y 4 pacientes con diabetes tipo 2 (43±3 años de edad; 10±3 años de diabetes; 91.2 g/día de albuminuria; 107±20 ml/min de ccr)

En los ratones diabéticos se demostró el desarrollo de ND -proteinuria- a las cuatro semanas de la inducción de la diabetes. En estos animales se observó un incremento de la expresión de PTH1R por western e inmunohistoquímica desde la segunda a la séptima semana de la inducción de la diabetes.

En presencia de una elevada concentración de glucosa se observó un significativo aumento de la expresión de PTHrP tanto en células HMC como en MCT. En las células MCT el tratamiento con insulina previno el incremento de PTHrP, además estas células mostraron un incremento de PTH1R.

En el riñón humano normal la inmunotinción de PTHrP y PTH1R se observa exclusivamente a nivel tubular. Por el contrario, se observó una intensa tinción de PTHrP a nivel glomerular en todos los pacientes estudiados. Además, hemos detectado presencia de PTH1R a nivel glomerular en tres de los seis pacientes diabéticos estudiados.

En conclusión, los presentes estudios demuestran un aumento de la expresión renal -glomerular- de PTHrP y de su receptor PTH1R, tanto en animales como en pacientes con ND. Además los datos obtenidos con células renales en cultivo señalan que una alta concentración de glucosa y la propia insulina modulan la expresión de PTHrP en estas células. Estos hallazgos sugieren un papel de PTHrP en los mecanismos fisiopatológicos implicados en la nefropatía diabética.