



Disfunción tubular proximal renal en la diabetes mellitus insulino-dependiente

V. García Nieto, M. I. Luis Yanes y A. Callejón

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

Desde hace algo más de 20 años se sabe que la función tubular renal, especialmente la proximal, puede estar alterada en pacientes afectados de diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID). Hasta hace poco tiempo, no se daba excesiva importancia a este hallazgo salvo, quizá, el interés relativo del incremento de ciertas proteínas como marcador *urinario* del grado de control metabólico de la enfermedad. No obstante, recientemente se ha enfatizado la posibilidad de que el daño tubular pueda estar implicado tanto en la aparición de la hiperfiltración glomerular como en la progresión de la propia nefropatía. En este trabajo revisamos los aspectos más importantes de los trastornos tubulares que pueden aparecer en la DMID. Muchos de ellos parecen ser la consecuencia, inicialmente, del aumento del flujo intracelular de glucosa en el túbulo proximal debido al incremento de su reabsorción (fig. 1). En los últimos años se han ido desentrañando poco a poco algunos de esos mecanismos que es necesario revisar paso a paso.

N-Acetil- β -D-Glucosaminidasa (NAG) urinaria

La NAG es una enzima lisosomal frecuente en las células del túbulo proximal renal que participa en la degradación de mucopolisacáridos y glucoproteínas. Se ha comunicado que una concentración incrementada de esta enzima en orina es propia de los estados de disfunción tubular proximal renal, incluso en fases incipientes y asintomáticas¹. En 1979, Whiting y cols. encontraron valores elevados de NAG tanto en suero como en orina de pacientes adultos con DMID². Aunque no observaron correlación entre los niveles de la enzima y los de glucemia o glucosuria, confirmaron que los primeros descendían tras la instauración de tratamiento sustitutivo.

Aunque algunos trabajos fueron discordantes, pronto se comprobó la existencia de una correlación

directa entre la excreción urinaria de NAG tanto con los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) como con los de albuminuria³⁻⁵, aunque no con el tiempo de duración de la enfermedad³ ni con el desarrollo de retinopatía⁴. Por ello se sugirió que la NAG urinaria reflejaba el grado de control de la enfermedad e, incluso, cambios agudos de la glucemia⁶. Del mismo modo, se encontró una relación positiva de la NAG con un marcador precoz de mal control metabólico de la enfermedad, la fructosamina^{7,8}.

Diversos trabajos coinciden en que la eliminación urinaria de NAG puede estar incrementada en pacientes con DMID, incluyendo niños y adolescentes, aún cuando la excreción urinaria de albúmina sea normal⁷⁻¹⁰. En estos trabajos pediátricos también se ha descrito una relación directa entre los niveles de NAG urinaria y los de la hemoglobina glicosilada. Además, el incremento en la eliminación urinaria de NAG es predictiva de la aparición de microalbuminuria¹⁰. Todos estos datos indican que la disfunción tubular puede aparecer en estadios precoces de la DMID, antes de que exista cualquier evidencia clínica de nefropatía, y puede preceder a la aparición de la microalbuminuria.

Otras proteínas de origen tubular

La eliminación urinaria de α 1-microglobulina está incrementada en la DMID^{11,12} y sus niveles se relacionan directamente con los de HbA1c^{12,13} y con la microalbuminuria¹³.

La excreción de la proteína ligadora del retinol está también aumentada en la DMID¹² y, asimismo, sus niveles se correlacionan con los de HbA1c y microalbuminuria⁸.

Respecto a la excreción de β 2-microglobulina en pacientes con DMID, los resultados han sido más contradictorios. En trabajos iniciales no se encontraron diferencias con respecto a los controles¹⁴ o se comunicó que la determinación de su excreción no era un índice satisfactorio de función tubular proximal^{7,11}. No obstante, en un trabajo realizado en niños la excreción de β 2-microglobulina se relacionó directamente con la albuminuria y con los niveles de HbA1c¹⁵.

Correspondencia: Dr. Víctor M. García Nieto
Unidad de Nefrología Pediátrica
Hospital Nuestra Señora de Candelaria
Carretera del Rosario, s/n.
38010 Santa Cruz de Tenerife

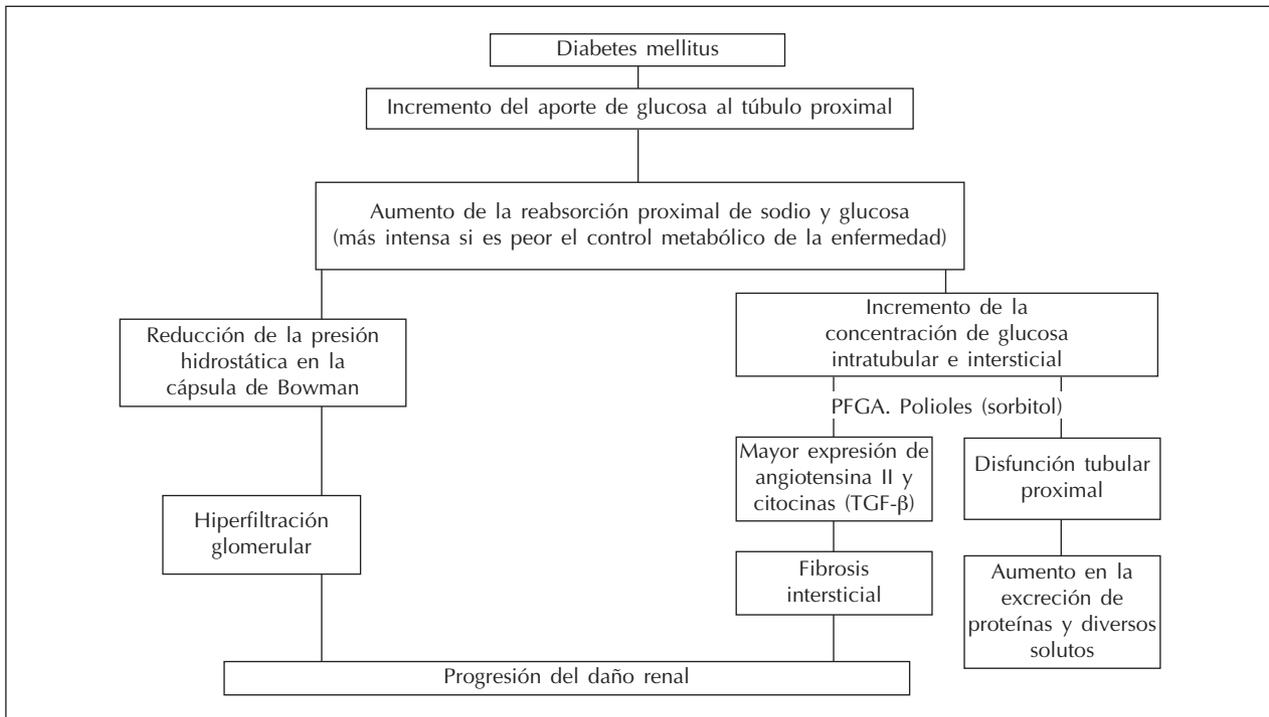


Fig. 1.—Modelo propuesto de la relación entre la tubulopatía proximal observada en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente y la progresión del daño renal (PFGA: productos finales de la glicosilación avanzada; TGF- β : factor de transformación del crecimiento- β).

Finalmente, se ha descrito que la excreción urinaria de otras enzimas como la γ -glutamyltransferasa, la leucín-aminopeptidasa y la propia β_2 -microglobulina está elevada en la cetoacidosis diabética¹⁶.

Excreción de oligoelementos y de elementos traza

Desde 1934 se sabe que el zinc forma parte de la molécula de la insulina. Este oligoelemento puede actuar regulando la síntesis, almacenamiento y secreción de la hormona, y potencia su fijación a los receptores específicos tisulares. Aunque se han descrito resultados variables respecto a los niveles de zinc sérico, en pacientes con DMID existe más unanimidad en admitir la existencia de una excreción aumentada del ión en estos pacientes. En algunos trabajos, esta hiperzincuria se ha relacionado con la glucosuria tanto en niños como en adultos¹⁷. En un estudio realizado por nuestro grupo encontramos que la eliminación urinaria de zinc en niños con DMID se agrava con el mal control metabólico de la enfermedad, observando una correlación positiva con la glucosuria, los niveles de fructosamina y la excreción urinaria de NAG¹⁸.

En el mismo estudio, aunque la eliminación uri-

naria de cobre estaba incrementada, observamos niveles elevados de ese ión tanto en suero como en uñas, sugiriendo que en la DMID infanto-juvenil puede existir un aumento en la absorción intestinal de cobre¹⁸.

El cromo es otro oligoelemento directamente implicado en el metabolismo de los carbohidratos, siendo un importante cofactor de la insulina en sus reacciones con los receptores de las membranas celulares. En pacientes diabéticos existen discrepancias sobre el comportamiento de los niveles plasmáticos de cromo, pero parece que su excreción urinaria también está incrementada, describiéndose una correlación positiva tanto con la glucosuria como con el tiempo de evolución de la enfermedad^{19,20}.

Por último, el selenio posee ciertos efectos *insulin-like* de estimulación del transporte celular de glucosa, aunque este elemento ha sido escasamente estudiado en la DMID, y los pocos estudios realizados muestran resultados contradictorios. Schlienger y cols. observaron una disminución del selenio sérico en diabéticos²¹, coincidente con los datos obtenidos en nuestro estudio en niños²². La excreción urinaria de selenio estaba incrementada y, del mismo modo, influenciada por el grado de control metabólico de la enfermedad²².

Manejo renal del ácido úrico

Los niveles plasmáticos de ácido úrico pueden estar reducidos en pacientes con DMID debido a un incremento de su aclaramiento renal²³. Sin embargo, en algunos estudios el aumento de la uricosuria se ha atribuido al incremento concomitante de la tasa de filtración glomerular^{24,25}, mientras que en otros se ha observado una relación positiva entre la glucosuria y la uricosuria²⁶. En general, se ha postulado que las alteraciones del manejo renal del ácido úrico en la DMID son de origen funcional y secundarias a un control metabólico deficiente²⁷. Algunos autores han planteado si esa alteración metabólica pudiera ser un marcador precoz de la aparición de la nefropatía diabética²⁴. Otros, no obstante, no han observado relación entre la excreción fraccional de ácido úrico ni con la glucosuria²⁸ ni con los niveles de HbA1c o microalbuminuria²⁹.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el aumento en la excreción urinaria de ácido úrico parece estar relacionada con un defecto específico en el manejo tubular proximal renal. Según los escasos estudios realizados hasta ahora, la alteración tubular parece radicar en un defecto de la reabsorción presecretora, ya sea aislado³⁰ o combinado con un defecto en la reabsorción postsecretora²⁶. Nosotros, en un estudio en el que incluimos a 13 niños y adultos con DMID, observamos como el manejo tubular proximal del ácido úrico podía estar alterado en presencia incluso de normouricemia; en seis de estos pacientes existía un defecto de reabsorción presecretor y en tres un defecto postsecretor. En cambio, tres de los cuatro pacientes con hipouricemia tenían un defecto de reabsorción más universal, pre y postsecretor²⁹. En todo caso, los niveles plasmáticos finales de ácido úrico dependen del grado de reabsorción tubular a nivel postsecretor, al existir una relación directa entre los niveles de uricemia y el porcentaje de incremento de la excreción fraccional de ácido úrico obtenido tras estímulo con benzbromarona²⁹.

Hipercalcemia y metabolismo del magnesio

En 1978 se describió por primera vez que los pacientes con DMID presentan con frecuencia una eliminación urinaria de calcio (Ca) incrementada³¹. Estudios posteriores confirmaron ese hallazgo, estimándose una prevalencia de hipercalcemia en estos pacientes entre 22%³² y 50%³¹. En los estudios iniciales se sugirió que la etiología de esta hipercalcemia era secundaria, e inicialmente de origen renal, debido al efecto osmótico de la glucosuria³³. No obstante, en otros estudios se observó que los niños con

DMID presentaban un incremento de la absorción intestinal de calcio³⁴ y, además, en la DMID se ha descrito una reducción de la densidad mineral ósea por descenso de la actividad osteoblástica³⁵, de tal modo que ambos mecanismos podrían intervenir en la calciuria final. Curiosamente, estos tres componentes, renal³⁶, absorptivo³⁷ y óseo³⁸, se han descrito en pacientes con hipercalcemia idiopática. Nosotros, en un grupo de 43 niños con DMID hemos observado que en alrededor del 40% de sus familias, uno o ambos padres tenían hipercalcemia. Desconocemos si este hallazgo denota algún nexo en común entre ambos trastornos y si la presencia de hipercalcemia, más que deterioro de la función tubular proximal, denota alguna otra implicación fisiopatológica.

Entre las funciones fisiológicas de la insulina se encuentra la de favorecer la entrada de magnesio (Mg) en las células. Aunque con resultados controvertidos, el Mg ha sido ampliamente relacionado con muchas de las complicaciones diabéticas, tales como hipertensión, resistencia periférica a la insulina, alteraciones de la agregabilidad plaquetaria o micro y macroangiopatía³⁹⁻⁴¹. En pacientes con DMID se ha demostrado la existencia de niveles reducidos de magnesemia tanto en niños⁴² como en adultos^{39,40}. En general, se ha comprobado que la magnesemia se correlaciona negativamente con los niveles de glucemia basales. Del mismo modo, la existencia de hipermagnesuria se ha observado tanto en niños^{43,44} como en adultos⁴⁵. En estudios realizados en animales de experimentación se ha descrito un trastorno específico del manejo tubular renal de Mg, el cual, junto con la diuresis osmótica, sería responsable de la mayor parte de las pérdidas urinarias de este ión⁴⁶. En efecto, la hipermagnesuria existe en niños diabéticos a pesar de un buen control glucémico, si bien la presencia de glucosuria debido al mal control metabólico eleva aún más la excreción del ión⁴⁷. En este contexto se ha descrito una relación directa de la magnesuria tanto con la glucosuria⁴⁴ como con la excreción urinaria de NAG⁴⁷.

Capacidades de acidificación y de concentración

En ratas con DMID inducida, la reabsorción proximal de bicarbonato está incrementada en relación con la contracción de volumen secundaria a la diuresis osmótica que favorece la glucosuria y, posiblemente, también con el incremento del intercambio Na^+/H^+ en la membrana luminal del túbulo proximal⁴⁸. Este aumento en la secreción de H^+ en ausencia de nefropatía se ha observado en humanos⁴⁹ y en animales de experimentación⁵⁰. La secreción distal de H^+ estudiada mediante el gradiente pCO_2 orina/sangre es

normal⁴⁸, al igual que la reabsorción tubular distal de bicarbonato⁵⁰. Por el contrario, el incremento de los niveles de insulina produce un descenso transitorio en la tasa de excreción de H⁺, lo que ha permitido sugerir que la insulina puede ser la causa de la «marea» alcalina urinaria postprandial⁵¹. Recordemos también que la conjunción de diabetes e insuficiencia renal crónica puede asociarse con hipoaldosteronismo hiporeninémico y acidosis tubular tipo IV⁵².

La capacidad de concentración no parece estar alterada en ausencia de fallo renal. Los niveles de vasopresina están elevados en la DMID, lo que contribuye a un incremento de la capacidad de concentración urinaria, seguramente para compensar las pérdidas de agua secundarias a la diuresis osmótica favorecida por la glucosuria⁵³. Aunque se trata de una poliuria de otro origen, recordemos que la DMID puede asociarse a diabetes insípida, atrofia óptica y sordera, lo que se conoce como DIDMOAD o síndrome de Wolfram⁵⁴.

Anomalías de la morfología tubular en la diabetes mellitus

Aunque la estructura glomerular en la DMID se ha estudiado cuidadosamente, el conocimiento de la morfología tubular es más reciente. La alteración en el crecimiento de las células renales es una de las anomalías más precoces desde el comienzo de la diabetes. Estudios de cultivos celulares han mostrado que cuando las células renales se exponen a altas concentraciones de glucosa se observa un considerable aumento de los mecanismos que estimulan el crecimiento celular⁵⁵. En animales de experimentación, a los 10 y 50 días de la inducción de diabetes se observó un incremento del peso de los riñones de un 55 y 93%, respectivamente, de tal modo que el volumen glomerular, la longitud tubular y los volúmenes intersticial y tubular aumentaron significativamente en los animales diabéticos en comparación con los controles⁵⁶. Ciertos sistemas de citocinas se han implicado en la patogenia del incremento del tamaño renal en la diabetes. Estos incluyen el factor de crecimiento *insulin-like* tipo I (IGF-I)⁵⁷, el factor de crecimiento epidérmico (EGF)⁵⁸ y el factor de transformación del crecimiento-β (TGF-β)⁵⁹.

En el modelo de ratones espontáneamente diabéticos KKAy, en estadios precoces de la nefropatía diabética se apreció que los lisosomas de las células epiteliales de los túbulos contorneados proximales se incrementaban en número y tamaño en relación a los controles. En esos lisosomas se detectó IgG endógena, lo que sugiere un incremento de la actividad resorptiva a ese nivel⁶⁰.

Brito y cols. estudiaron la morfología renal en 35 pacientes con DMID. La anchura de la membrana basal tubular era significativamente mayor que la de los controles, incluso en los pacientes normoalbuminúricos. El valor de la anchura de la membrana basal tubular se relacionó directamente con el de la glomerular, y ambos con el de los niveles de HbA1c⁶¹.

Influencias fisiopatológicas en las células tubulares proximales renales

Recientes estudios sugieren que la patología tubulointersticial no es simplemente una consecuencia del daño glomerular, sino que las células tubulares pueden ser el «blanco» primario de diversas influencias fisiopatológicas⁶². En efecto, en la DMID la perturbación de las vías metabólicas dependientes de la glucosa y los sistemas hormonales vasoactivos pueden influir directamente en el comportamiento celular tanto tubular como intersticial y, a la larga, contribuir a la disfunción renal y la fibrosis intersticial causados por mecanismos no glomerulares⁶³. Los cambios fisiopatológicos que se desarrollan en el seno de la DMID no se limitan, por tanto, al efecto de la hiperglucemia, sino que incluyen alteraciones secundarias a las hormonas vasoactivas, la formación de productos finales de la glicosilación avanzada (PFGA), cambios hemodinámicos y la activación de vías metabólicas que conducen al estrés oxidativo, la activación de la proteína-kinasa C y el incremento en la producción de polioles⁶³.

Las células tubulares proximales en un medio de cultivo con altas concentraciones de glucosa incrementan los niveles de mRNA de los colágenos tipo I y IV⁶⁴, lo que puede explicar alguna de las anomalías morfológicas expuestas anteriormente. El aumento en la síntesis y secreción de TGF-β depende de la exposición a la glucosa a nivel basolateral, lo que sugiere que la concentración de la glucosa a nivel intersticial es la que modula la expresión de esta citocina profibrótica⁶⁵. En las últimas décadas se han acumulado datos que indican que la formación de PFGA es un factor importante en la patogénesis de la nefropatía diabética⁶⁶. En efecto, la glicosilación y oxidación mantenidas modifican las proteínas notablemente. Este proceso, que también recibe el nombre de reacción de Maillard, enlaza de forma no enzimática los grupos amino de las proteínas con los grupos carbonilo derivados de la glucosa, con lo que se producen una variedad de PFGA. Estos PFGA pueden alterar la estructura y función de las proteínas tisulares, estimular las respuestas celulares y contribuir a la generación de especies reactivas de oxígeno⁶⁷. Como otras estructuras proteicas de «vida larga», la membrana basal tubular es sometida a los procesos de glicosilación avan-

zada, al tiempo que el túbulo proximal es también el sitio de catabolismo de los PFGA circulantes incrementados en la DMID^{67,68}. Recientemente se ha demostrado que los PFGA pueden activar algunos segundos mensajeros intracelulares⁶⁹, lo que puede inducir la expresión de varias citocinas, incluida el TGF- β .

La capacidad de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) en mejorar el daño renal en la DMID humana y experimental ha servido para implicar al sistema renina-angiotensina intrarrenal en la patogenia de la nefropatía diabética⁷⁰. En un reciente estudio se observó un incremento de la expresión de la renina, la ECA y el angiotensinógeno en los túbulos proximales de pacientes con nefropatía diabética⁷¹. La angiotensina II, junto a sus efectos hemodinámicos, puede actuar también como un factor de crecimiento⁷², con capacidad potencial de inducir la expresión de TGF- β en algunos tipos celulares, entre los que se incluyen las células tubulares proximales⁷³ y los fibroblastos intersticiales renales⁷⁴. El empleo de los inhibidores de la ECA se asocia con una reducción del daño tubular y una reducción de la sobreexpresión de TGF- β 1 y de colágeno tipo IV, particularmente en las células del túbulo proximal⁶³. En definitiva, la activación del sistema renina-angiotensina en el compartimento tubulointersticial puede conducir directamente a la fibrosis y al daño de la red capilar peritubular, en particular la *pars recta* del túbulo proximal que es especialmente vulnerable⁶³.

La hiperglucemia induce la aceleración de la vía metabólica de los polioles que puede influir en el desarrollo de la nefropatía diabética. En cultivos de células tubulares proximales expuestas a altas concentraciones de glucosa se observa un aumento en la formación de sorbitol⁷⁵. El incremento en la formación y acumulación de sorbitol ocurre por la activación de la enzima aldosa reductasa dependiente de NADPH. El acúmulo de sorbitol puede conducir a la depleción del mioinositol libre, a la pérdida de actividad de la Na⁺-K⁺-ATPasa y a un incremento del consumo de los cofactores enzimáticos NAD⁺ y NADPH que conduce a cambios en el potencial celular redox⁷⁶. Además, la estimulación de la expresión de matriz extracelular inducida por la glucosa en las células tubulares proximales puede ser abolida *in vitro* mediante el suplemento de mioinositol y la inhibición de la aldosa reductasa^{75,77}.

¿El incremento de la reabsorción tubular proximal de sodio y glucosa tiene un papel básico en la aparición de hiperfiltración glomerular?

Se ha comunicado que la causa de la hiperfiltración glomerular en la DMID se debe a una altera-

ción en el control del tono vascular por reducción de la resistencia vascular de la arteriola aferente⁷⁸. El tono de la arteriola aferente es controlado por la presión vascular de origen miogénico y por el feedback glomerulotubular. Los cambios en la concentración de Na⁺, Cl⁻ y K⁺ en el fluido tubular son captados por la mácula densa que induce cambios recíprocos en la tasa de filtración glomerular (TFG)^{79,80}. Se ha comprobado que la reabsorción de agua y electrolitos en el túbulo proximal, especialmente el cotransporte Na⁺/glucosa, está incrementada en la DMID⁸¹. En estudios de micropunción realizados en ratas con DMID, Vallon y cols. comprobaron una reducción en la concentración intraluminal de Na⁺, Cl⁻ y K⁺ en el túbulo distal, sugestivo de un incremento de la reabsorción de dichos iones a ese nivel, al tiempo que un incremento de la TFG por nefrona⁸². La administración de florizina, que inhibe el cotransporte Na⁺/glucosa en el túbulo proximal, produjo un incremento de la concentración de aquellos iones en el túbulo distal asociado a una reducción de la TFG por nefrona⁸². Todos estos hallazgos sugieren que el aumento del cotransporte Na⁺/glucosa reduce la presión hidrostática en el espacio de Bowman, por lo que podría contribuir a la aparición de hiperfiltración glomerular por incremento de la presión efectiva de filtración. En efecto, se sabe que en la DMID experimental está reducida la presión hidrostática en el túbulo proximal⁸³.

EPÍLOGO

La nefropatía diabética no es únicamente una enfermedad glomerular, sino la consecuencia de complejas interacciones entre los componentes glomerular, tubular, intersticial y vascular del riñón (fig. 1). La tubulopatía proximal es precoz y puede detectarse antes que cualquier anomalía funcional glomerular. Su importancia en la aparición de hiperfiltración glomerular debe ser confirmada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palmieri L, Ronca G, Cioni L, Puccini R: Enzymuria as a marker of renal injury and disease: studies on N-acetyl-beta-glucosaminidase, alanine aminopeptidase and lysozyme in patients with renal disease. *Contrib Nephrol* 42: 123-129, 1984.
2. Whiting PH, Ross IS, Borthwick L: Serum and urine N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in diabetics on diagnosis and subsequent treatment, and stable insulin dependent diabetics. *Clin Chim Acta*; 92: 459-463, 1979.
3. Ellis EN, Brouhard BH, LaGrone L, Travis LB: Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in children with type I diabetes mellitus. *Diabetes Care* 6: 251-255, 1983.
4. Skrha J, Perusicová J, Stolba P, Stibor V, Páv J: Comparison of N-acetyl- β -glucosaminidase and albuminuria with clinical

- finding of microangiopathy in type I diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 166: 135-141, 1987.
5. Sánchez-Hueso MC, Mateo-Cañas J, Zamora-Madaria E: Influencia del control glucémico y la nefropatía diabética incipiente sobre la excreción urinaria de N-acetil-glucosaminidasa (NAG) en la diabetes mellitus. *An Med Intern (Madrid)* 12: 216-220, 1995.
 6. Brouhard BH, LaGrone L, Travis LB, Pollard TG: Response of urinary excretion of N-acetyl- β -D-glucosaminidase to rapid decreases in blood glucose. *Clin Chim Acta* 140: 197-202, 1984.
 7. Sitjar de Togores Álvarez M, Muros de Fuentes M, León López C, García Nieto VM, López Mora E, Rial Rodríguez JM, Rodríguez Rodríguez I, Trujillo Armas R: Estudio de la eliminación urinaria de N-acetil- β -D-glucosaminidasa y β_2 microglobulina en la diabetes mellitus tipo I. *An Esp Pediatr* 34: 225-229, 1991.
 8. Catalano C, Winocour PH, Parlongo S, Gibb I, Gillespie S, Alberti KGMM: Measures of tubular function in normoalbuminuric insulin-dependent diabetic patients and their relationship with sodium lithium countertransport activity. *Nephron* 73: 613-618, 1996.
 9. Pei-Hung H, Wen-Shiung T, Wen-Yu T, Jing-Sheng L, Yong-Kwei T, Chiung-Hui C: Urinary N-acetyl-Beta-D-glucosaminidase activity in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 16: 300-303, 1996.
 10. Kordonouri O, Hartmann R, Muller C, Danne T, Weber B: Predictive value of tubular markers for the development of microalbuminuria in adolescents with diabetes. *Horm Res* 50 (Supl. 1): 23-27, 1998.
 11. Walton C, Bodansky HJ, Wales JK, Forbes MA, Cooper EH: Tubular dysfunction and microalbuminuria in insulin dependent diabetes. *Arch Dis Child* 63: 244-249, 1988.
 12. Galanti LM, Jamart J, Dell'omo J, Donckier J: Comparison of urinary excretion of albumin, alpha 1-microglobulin and retinol-binding protein in diabetic patients. *Diabetes Metab* 22: 324-330, 1996.
 13. Kordonouri O, Kahl A, Jorres A, Hopfenmuller W, Muller C, Danne T: The prevalence of incipient tubular dysfunction, but not of glomerular dysfunction, is increased in patients with diabetes onset in childhood. *J Diabetes Complications* 13: 320-324, 1999.
 14. Viberti GC, Pickup JC, Jarrett RJ, Keen H: Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and β_2 microglobulin in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 300: 638-641, 1979.
 15. Caliskan S, Ficiocioglu C, Hacibekiroglu M, Mikla S, Kasapcopur O, Sever L, Aydin A, Arisoy N: Tubular markers in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Turk J Pediatr* 39: 213-218, 1997.
 16. Miltényi M, Kömer A, Tulassay T, Szabó A: Tubular dysfunction in type I diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 60: 929-931, 1985.
 17. McNair P, Kiilerich S, Christiansen C, Christiansen MS, Madsbad S, Transbol I: Hyperzincuria in insulin treated diabetes mellitus. Its relation to glucose homeostasis and insulin administration. *Clin Chim Acta* 112: 343-348, 1981.
 18. Sitjar de Togores Álvarez M: Estudio de algunos minerales y elementos traza y ultratraza en la diabetes mellitus infanto-juvenil. Tesis Doctoral: Universidad de La Laguna, 1994.
 19. Rabinowitz MB, Levin SR, Gonick HC: Comparisons of chromium status in diabetic and normal men. *Metabolism* 29: 355-364, 1980.
 20. Morris BW, Griffiths H, Kemp GJ: Effect of glucose loading on concentrations of chromium in plasma and urine in healthy adults. *Clin Chem* 34: 1114-1116, 1988.
 21. Schlienger JL, Grunenberger F, Maier EA, Simon C, Chabrier G, Leroy MF: Perturbation des oligoéléments plasmatiques dans le diabète. Relation avec l'équilibre glycémique. *Presse Méd* 17: 1076-1079, 1988.
 22. Sitjar de Togores Álvarez M, Rodríguez I, Doménech E, García Nieto V, García JE: Estudio del metabolismo del selenio en la diabetes mellitus infanto-juvenil (Abstract). *An Esp Pediatr* (Supl. 67): 70, 1995.
 23. Shichiri M, Iwamoto H, Shiingai T: Diabetic renal hypouricemia. *Arch Intern Med* 147: 225-228, 1987.
 24. Shichiri M, Iwamoto H, Marumo F: Diabetic hypouricemia as an indicator of clinical nephropathy. *Am J Nephrol* 10: 115-122, 1990.
 25. Golik A, Weissgarten J, Cotariu D, Cohen N, Zaidenstein R, Ramot Y, Averbukh Z, Modai D: Renal uric acid handling in non-insulin-dependent diabetic patients with elevated glomerular filtration rates. *Clin Sci* 85: 713-716, 1993.
 26. Magoula I, Tsapas G, Paletas K, Mavromatidis K: Insulin-dependent diabetes ad renal hypouricemia. *Nephron* 59: 21-26, 1991.
 27. González-Sicilia L, García-Están J, Martínez-Blázquez A, Fernández-Pardo J, Quiles JL, Hernández J: Renal metabolism of uric acid in type I insulin-dependent diabetic patients: relation to metabolic compensation. *Horm Metab Res* 29: 520-523, 1997.
 28. Erdberg A, Boner G, van Dyk DJ, Carel R: Urine uric acid excretion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephron* 60: 134-137, 1992.
 29. Recio JM, García Nieto V, Muñoz A, Pereyra F: Manejo tubular renal del ácido úrico en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo I. *Nefrología* 19: 482-483, 1999.
 30. Hisatome I, Sasaki N, Yamakawa M, Kobayashi M, Tanaka Y, Kosaka H, Yoshida A, Kotake H, Mashiba H, Takeda A, Sato R: Two cases of persistent hypouricemia associated with diabetes mellitus. *Nephron* 61: 196-199, 1992.
 31. Raskin P, Stevenson MRM, Barilla DE, Pak CYC: The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clin Endocrinol*; 9: 329-335, 1978.
 32. Harangi F, Soltesz G, Mehes K: Hypercalciuria in children with diabetes mellitus. *Helv Paediatr Acta*; 43:267-271, 1989.
 33. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS: The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest*; 58: 83-90, 1976.
 34. Witt MF, White NH, Santiago JV, Seino Y, Avioli LV: Use of oral calcium loading to characterize the hypercalciuria of young insulin-dependent diabetics. *J Clin Endocrinol Metab*; 57: 94-100, 1983.
 35. Gunczler P, Lanes R, Esaa S, Martinis R, Paz-Martínez V, Weisinger JR: Bone mineral density and bone metabolism in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 12 (Supl. 1): S516 (Abstract), 1997.
 36. Pak CYC, Ohata M, Lawrence EC, Snyder W: The hypercalciurias: causes, parathyroid functions and diagnostic criteria. *J Clin Invest*; 54: 387-400, 1974.
 37. Brannan PG, Morawski S, Pak CYC, Fordtran JS: Selective jejunal hyperabsorption of calcium in absorptive hypercalciuria. *Am J Med*; 66: 425-428, 1979.
 38. García-Nieto V, Ferrández C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD: Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 11: 578-583, 1997.
 39. McNair P, Christiansen C, Madsbad S, Lauritzen E, Faber O, Binder C, Transbol I: Hypomagnesemia a risk factor in diabetic retinopathy. *Diabetes* 27: 1075-1077, 1978.
 40. Hatwal A, Gujral AS, Bhatia RP, Agrawal JK, Bajpai HS: Association of hypomagnesemia with diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 67: 714-716, 1989.
 41. Resnick LM, Gupta RK, Gruenspan H, Alderman MH, Laragh JH: Hypertension and peripheral insulin resistance. Possible mediating role of intracellular free magnesium. *Am J Hypertens* 3: 373-379, 1990.
 42. Saggese G, Federico G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Calisti L: Hypomagnesemia and the parathyroid hormone-vitamin D

- endocrine system in children with insulin-dependent diabetes mellitus: effects of magnesium administration. *J Pediatr* 118: 220-225, 1991.
43. Rodríguez Rodríguez I, García Nieto V, López Mora E, García Báez M: Trastorno de la excreción urinaria de calcio y magnesio en niños diabéticos. *An Esp Pediatr* 21: 15-16, 1984.
 44. Roffi M, Kanaka C, Mullis PE, Peheim E, Bianchetti MG: Hypermagnesiuria in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 14: 201-206, 1994.
 45. Herrera-Pombo JL, Defillo G, Rapado A: Trastorno electivo en el transporte tubular renal de magnesio en la diabetes mellitus. *Rev Clin Esp* 169: 173-176, 1983.
 46. Garland HO: New experimental data on the relationship between diabetes mellitus and magnesium. *Magnes Res* 5: 193-202, 1992.
 47. Sitjar de Togoeres Álvarez M, Rodríguez I, Rial JM, García Nieto V, Trujillo R, Muros M: Estudio del metabolismo del magnesio en la diabetes mellitus infanto-juvenil (Abstract). *Ann Esp Pediatr* (Supl. 67): 71, 1995.
 48. Nascimento-Gomes G, Zaladek Gil F, Mello-Aires M: Alterations of the renal handling of H⁺ in diabetic rats. *Kidney Blood Press Res* 20: 251-257, 1997.
 49. García Puig J, Mateos Antón F, Grande Arajoú C, Pallardo LF, Arnalich F, Montero García A: Estudio de la función tubular y capacidad renal de acidificación en la diabetes mellitus infanto-juvenil de corta evolución. *Med Clin* (Barc) 76: 176-180, 1981.
 50. Levine DZ, Iacovitti M, Burns KD: Distal tubule bicarbonate reabsorption in intact and remnant diabetic kidneys. *Kidney Int* 57: 544-549, 2000.
 51. Vaziri ND, Byrne C, Staten M, Charles A: Effect of human insulin administration on urinary acidification in patients with insulin-dependent diabetes. *Gen Pharmacol* 18: 441-443, 1987.
 52. Grande Villoria J, Macías Núñez JF, Miralles JM, De Castro del Pozo S, Taberero Romo JM: Hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetic patients with chronic renal failure. *Am J Nephrol* 8: 127-137, 1988.
 53. Ahloulay M, Schmitt F, Dechaux M, Bankir L: Vasopressin and urinary concentrating activity in diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 25: 213-222, 1999.
 54. Carro Martínez A, Mauri Dot M, Ercilla González G, García Vicente C, Barceló Lucerga B. Síndrome DIDMOAD: Estudio endocrinológico de cuatro casos. *Med Clin* (Barc) 91: 605-608, 1988.
 55. Wolf G, Ziyadeh FN: Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int* 56: 393-405, 1999.
 56. Rasch R, Dorup J: Quantitative morphology of the rat kidney during diabetes mellitus and insulin treatment. *Diabetologia* 40: 802-809, 1997.
 57. Bach LA, Jerums G: Effect of puberty on initial kidney growth and rise in kidney IGF-I in diabetic rats. *Diabetes* 39: 557-562, 1990.
 58. Gilbert RE, Cox A, McNally PG, Dziadek M, Wu LL, Cooper ME, Jerums G: Increased epidermal growth factor expression in diabetes related kidney growth. *Diabetologia* 40: 778-785, 1997.
 59. Park IS, Kiyomoto H, Abboud SL, Abboud HE: Expression of transforming growth factor- β and type IV collagen in early streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* 46: 473-480, 1997.
 60. Ina K, Kitamura H, Nagai K, Tatsukawa S, Fujikura Y: Ultrastructural and functional changes of the proximal tubular epithelial cells in the renal cortex from spontaneously diabetic KKAY mice. *J Electron Microscop* (Tokyo) 48: 443-448, 1999.
 61. Brito PL, Fioretto P, Drummond K, Kim Y, Steffes MW, Basgen JM, Sisson-Ross S, Mauer M: Proximal tubular basement membrane width in insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 53: 754-761, 1998.
 62. Nath KA: The tubulointerstitium in progressive renal disease. *Kidney Int* 54: 992-994, 1998.
 63. Gilbert RE, Cooper ME: The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: More than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int* 56: 1627-1637, 1999.
 64. Ziyadeh FN, Snipes ER, Watanabe M, Álvarez RJ, Goldfarb S, Haverty TP: High glucose induces cell hypertrophy and stimulates collagen gene transcription in proximal tubule. *Am J Physiol* 259: F704-F714, 1990.
 65. Phillips AO, Steadman R, Morrisey K, Williams JD: Polarity of stimulation and secretion of transforming growth factor-beta 1 by cultured proximal tubular cells. *Am J Pathol* 150: 1101-1111, 1997.
 66. Vlassara H, Cohen JJ, Madias NE, Harrington JT, Zusman CJ, Williams ME, Levey AS, Pereira B, Lafayette R, Beasley D: Protein glycation in the kidney: role in diabetes and aging. *Kidney Int* 49: 1795-1804, 1996.
 67. Miyata T, Ueda Y, Horie K, Nangaku M, Tanaka S, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K: Renal catabolism of advanced glycation end products: the fate of pentosidine. *Kidney Int* 53: 416-422, 1998.
 68. Youssef S, Nguyen DT, Soulis T, Panagiotopoulos S, Jerums G, Cooper ME: Effect of diabetes and aminoguanidine therapy on renal advanced glycation end-product binding. *Kidney Int* 55: 907-916, 1999.
 69. Simm A, Munch G, Seif F, Schenk O, Heidland A, Richter H, Vamvakas S, Schinzel R: Advanced glycation end products stimulate the MAP-kinase pathway in tubulus cell line LLC-PK1. *FEBS Lett* 410: 481-484, 1997.
 70. Anderson S: Role of local and system angiotensin in diabetic renal disease. *Kidney Int* 52 (Supl. 63): S107-S110, 1997.
 71. Lai KN, Leung JCK, Lai LB, To WY, Yeung VTF, Lai FM: Gene expression of the renin-angiotensin system in human kidney. *J Hypertens* 16: 91-102, 1998.
 72. Wolf G, Neilson EG: Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 3: 1531-1540, 1992.
 73. Wolf G, Ziyadeh FN, Zahner G, Stahl RAK: Angiotensin II-stimulated expression of transforming growth factor beta in renal proximal tubular cells: attenuation after stable transfection with the c-mas oncogene. *Kidney Int* 48: 1818-1827, 1995.
 74. Ruiz-Ortega M, Egido J: Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 52: 1497-1510, 1997.
 75. Bleyer AJ, Fumo P, Snipes ER, Goldfarb S, Simmons DA, Ziyadeh FN: Polyol pathway mediates high glucose-induced collagen synthesis in proximal tubule. *Kidney Int* 45: 659-666, 1994.
 76. Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF: Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 316: 599-606, 1987.
 77. Morrisey K, Steadman R, Williams JD, Phillips AO: Renal proximal tubular cell fibronectin accumulation in response to glucose is polyol pathway dependent. *Kidney Int* 55: 160-167, 1999.
 78. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 19: 410-415, 1981.
 79. Schnermann J, Briggs J: Concentration-dependent sodium chloride transport as the signal in feedback control of glomerular filtration rate. *Kidney Int* 22 (Supl. 12): S82-S89, 1982.
 80. Vallon V, Osswald H, Blantz RC, Thomson S: Potential role of luminal potassium in tubuloglomerular feedback. *J Am Soc Nephrol* 8: 1831-1837, 1997.
 81. Bank N, Aynedjian HS: Progressive increases in luminal glucose stimulate proximal sodium absorption in normal and diabetic rats. *J Clin Invest* 86: 309-316, 1990.
 82. Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H: Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus. Potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 10: 2569-2576, 1999.
 83. Jensen PK, Christiansen JS, Steven K, Parving HH: Strict metabolic control and renal function in the streptozotocin diabetic rat. *Kidney Int* 31: 47-51, 1987.