



Nefropatía diabética: fisiopatología y curso clínico

M. Macía Heras, M. Macía Jerez y F. Coronel*

Servicios de Nefrología y Unidad de Investigación. Complejo Hospitalario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.
*Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

INTRODUCCIÓN

En el momento actual la nefropatía diabética (ND) constituye la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica permanente (IRCP) en el mundo occidental, condicionando con ello un incremento progresivo no sólo del número de pacientes en diálisis y trasplante, sino un aumento de la prevalencia de complicaciones asociadas, lo que determina una mayor morbilidad y mortalidad de estos pacientes^{1,2}. Este hecho, junto a la evidencia de que la intervención terapéutica precoz y eficaz en las fases iniciales de esta enfermedad constituye la medida más adecuada para retrasar o evitar el desarrollo de la ND y de sus diferentes complicaciones, ha dado lugar a un continuo interés por conocer los mecanismos fisiopatológicos básicos que intervienen en su aparición y que finalmente van a justificar el tratamiento más correcto. Estas consideraciones nos llevan a plantearnos una serie de objetivos que van a marcar gran parte de nuestra actuación clínica: 1) Saber en qué fase de la enfermedad nos encontramos; 2) Establecer qué parámetros son los más precisos para su reconocimiento; 3) Identificar qué pacientes son los más susceptibles para desarrollar una ND; 4) Conocer qué fármacos o medidas terapéuticas son los más adecuados; 5) Determinar en cuál de las fases durante la progresión de la ND se deben utilizar, y 6)Cuál debe ser el grado de participación e implicación de atención primaria en cada una de las fases de la enfermedad. En resumen, nuestro principal reto está condicionado por la continua percepción de que ante un paciente con diabetes siempre existen variables, muchas de ellas todavía por determinar, sobre las que no estamos actuando y que condicionan de manera importante la aparición de ND y su progresión hacia la IRCP, lo que nos lleva

a reconocer que en el momento actual la calidad del tratamiento de los pacientes diabéticos continua siendo subóptima³.

DEFINICIÓN

La presencia de ND se caracteriza por la aparición en un paciente diabético de proteinuria persistente ($> 0,5$ g/d), 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 (DM)⁴. La ND constituye una de las complicaciones microvasculares más frecuentes y puede desarrollarse tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2.

FISIOPATOLOGÍA

En los últimos 30 años se han producido grandes avances en el conocimiento de la patogenia de la ND⁵, que van desde una mejor comprensión de los fenómenos hemodinámicos que facilitan la progresión hacia la glomeruloesclerosis junto a la utilidad de la microalbuminuria como marcador diagnóstico y su participación en la patogenia de la enfermedad⁶, hasta una mayor evidencia de los factores genéticos como elementos de riesgo⁷ y la importancia del adecuado control metabólico que se manifiesta por el efecto tóxico causado por la hiperglucemia (ej., aparición de productos avanzados de la glicosilación o activación de la proteína quinasa C)⁵.

Antes de pasar a la descripción de los mecanismos y factores relacionados de forma más directa con el inicio y posterior evolución de la ND, quisiéramos resaltar una serie de aspectos que creemos van a facilitar su comprensión y que nos van a permitir justificar el esquema que hemos elaborado: en primer lugar, la mayoría de los procesos que intervienen en la ND lo hacen de forma simultánea; en segundo lugar, debemos considerar la existencia de características propias en cada tipo de diabetes en relación a la ND, tanto en su patogenia como en su

Correspondencia: Dr. M. Macía
Servicio de Nefrología
Complejo Hospitalario Ntra. Sra. de Candelaria
Ctra. del Rosario, s/n.
38010 Santa Cruz de Tenerife
E-mail: mmacia25@hotmail.com

evolución (ej., HTA, tabaco, lípidos), por lo que en aquellos apartados donde las diferencias podrían ser relevantes intentaremos clarificarlos, sin olvidar que el riesgo de afectación renal es similar en ambos tipos de diabetes; en tercer lugar, y de forma general, en el concepto de fisiopatología hemos incluido de manera indistinta tanto los factores etiopatogénicos como aquellos considerados de riesgo; y finalmente, debemos asumir que en el momento de la presente revisión, la descripción de nuevos factores adicionales a los ya conocidos es continua y será cuestión de tiempo su consolidación y correcta interpretación.

Hiper glucemia y productos de glicosilación no enzimática

De manera característica, el hecho más determinante en la etiopatogenia de ambos tipos de diabetes y en el desarrollo de sus complicaciones lo constituye la presencia de hiper glucemia crónica^{8,9}. Aunque este hecho ha sido constatado en numerosos trabajos tanto experimentales como de cohortes, algunos estudios intervencionistas recientes en pacientes diabéticos con microalbuminuria (MA) han mostrado resultados contradictorios acerca del papel definitivo de un adecuado control metabólico en la reducción de la incidencia de nefropatía¹⁰. Sin embargo, parece evidente que un mal control glucémico constituye un predictor independiente de la tasa de progresión de la ND¹¹, por lo que es necesario disponer de índices objetivos para evaluar el grado de control glucémico en estos pacientes¹². La hemoglobina es una de las proteínas que sufre procesos de glicosilación irreversible dando lugar a diferentes compuestos (el más frecuente es la HbA1c), y aunque esta molécula no contribuye a la aparición de enfermedad microvascular, resulta un parámetro útil de seguimiento clínico para estimar el control glucémico a largo plazo. Así, el desarrollo de ND es más frecuente en pacientes cuyos valores de HbA1c son mayores del 11%, y en el estudio UKPDS hemos podido comprobar como el porcentaje de pacientes diabéticos tipo 2 que progresaban a MA y proteinuria era menor en aquéllos que habían seguido tratamiento intensivo (HbA1c media = 7%) frente a los sometidos a terapia convencional (HbA1c media = 7,9%)⁹.

De las diversos mecanismos por los que la hiper glucemia persistente participa en la progresión de la ND (tabla I), la puesta en marcha de reacciones no enzimáticas entre la glucosa y grupos amino de proteínas plasmáticas y tisulares es uno de los más importantes. Estas reacciones se inician con la forma-

Tabla I. Efecto de la hiper glucemia persistente sobre la progresión de la nefropatía diabética

1. Formación, acúmulo y acciones de los productos finales de la glicosilación no enzimática (PFGA).
2. Activación de la proteína quinasa C.
3. Estimulación de factores de crecimiento: TGF- β 1, IGF1, PDGF, TNF α , FGF.
4. Producción de especies reactivas de oxígeno.
5. Aumento de la síntesis de colágeno tipo IV.

ción reversible de la base de Schiff (aldimina) al unirse el grupo aldehído de la glucosa acíclica con el grupo amino proteico. Esta base sufre un proceso de reordenación y se convierte en un producto estable (Amadori) que tras algunas modificaciones (reacciones de Maillard) formarán los productos finales de la glicosilación no enzimática (PFGA)¹². En los pacientes diabéticos los niveles circulantes de estos PFGA se encuentran elevados, y en mayor medida en aquéllos que presentan insuficiencia renal¹³. Se han descrito diversos mecanismos mediante los cuales los PFGA intervienen en el daño renal, entre los que destacan el efecto citotóxico sobre las células endoteliales y mesangiales del glomérulo, las modificaciones estructurales y funcionales del colágeno tipo IV y el aumento de su tasa de síntesis a nivel renal^{12,13}.

Hiperfiltración glomerular

La hiperfiltración glomerular y los factores que intervienen en su desarrollo constituyen uno de los fenómenos más importantes en la aparición y progresión de la ND. Este proceso hace referencia a la presencia de fenómenos de adaptación hemodinámica que incluyen la vasodilatación preglomerular, el aumento del flujo plasmático por nefrona y de la presión intracapilar glomerular, que explicarían la evolución inespecífica de la mayoría de las enfermedades renales hacia la glomeruloesclerosis y la insuficiencia renal¹⁴. En concreto, para el caso particular de la hiperfiltración presente en los estadios iniciales de la ND, ésta se podría incluir junto a la observada en la obesidad y en otras entidades donde la masa renal esta conservada^{14,15}. Como veremos, desde las fases iniciales de la diabetes acontecen diversas alteraciones (procesos celulares, vías metabólicas modificadas...) y participan gran variedad de sustancias (factores de crecimiento, hormonas, péptidos...) que van a actuar como factores mediadores en la aparición de hiperfiltración (tabla II)¹⁶. Con todo, todavía hoy en día no se han identificado los mecanismos definitivos que inducen la hiperfiltra-

Tabla II. Factores mediadores en la hiperfiltración presentes en la diabetes mellitus

HORMONALES:	hiperglucemia, insulinopenia, aumento de los niveles de glucagón y hormona de crecimiento, aumento de las prostaglandinas renales, aumento del péptido natriurético atrial.
METABÓLICOS:	alteraciones en el funcionamiento de diversas vías metabólicas (polioid, calcio, quininas), presencia de productos de glicosilación avanzada, aumento de los niveles de ácidos orgánicos (aminoácidos, lactato, cetoácidos).
OTROS:	ingesta proteica elevada, expansión del volumen extracelular, pérdida del mecanismo de retroalimentación tubulointerstitial, disminución de la respuesta de las arteriolas renales a hormonas presoras.

ción en la diabetes. Sin embargo, podemos destacar algunos aspectos novedosos: la situación de hiperglucemia crónica que da lugar a los PFGA, junto a un aumento del sorbitol intracelular generado por la acción de la enzima aldosa reductasa sobre la glucosa, y su papel en la hiperfiltración, descrito a partir de la reducción de la tasa de filtrado glomerular (TFG) tras la administración prolongada de tolrestat (inhibidor de la aldosa reductasa)¹⁸; el papel del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), cuya infusión en sujetos sanos consigue replicar parte de los fenómenos observados en la ND (vasodilatación e hiperfiltración)¹⁸; y el aumento de la reabsorción tubular de sodio, facilitado por la hiperinsulinemia (tras su administración subcutánea) y la hiperglucemia, que producen la disminución del flujo distal y la expansión del volumen extracelular, lo que permite el aumento de la TFG^{16,19}.

Proteinuria

El paso de macromoléculas y en particular proteínas a los túbulos y al mesangio como consecuencia de alteraciones en la permeabilidad glomerular constituye un factor determinante en el desarrollo de esclerosis renal^{20,21}. En la ND la presencia de proteínas en la orina no sólo es un elemento útil para establecer el diagnóstico y la fase de la progresión de la enfermedad, sino que además se ha podido establecer su efecto nocivo sobre diferentes estructuras renales²². El mesangio es determinante en los fenómenos de progresión de la enfermedad renal. La presencia de macromoléculas en esta región determina un efecto lesivo para la célula mesangial, estimulando su proliferación y aumentando la producción y depósito de matriz mesangial, a la vez

que conduce a la activación de mecanismos que van a dar lugar a la fibrosis presente en la IRCP^{21,23}.

Disfunción Endotelial: papel del Óxido Nítrico

Para muchos autores las complicaciones presentes en la DM son en gran parte resultado de la disfunción endotelial provocada y mantenida por la existencia de un medio hiperglucémico²⁴. Además, la presencia de esta disfunción podría justificar las situaciones de hipercoagulabilidad, hiperfibrinólisis e hiperactividad plaquetaria observadas en la DM. Uno de los compuestos que parece intervenir en los fenómenos de disfunción endotelial presentes en la DM es el óxido nítrico (NO)²⁵.

El NO es un gas muy inestable, con características de radical libre, sintetizado por el endotelio a partir de la L-arginina²⁶. Una aproximación simple a sus diversas funciones incluyen su efecto para mantener el tono vasodilatador y su capacidad para inhibir la proliferación de células musculares lisas y actuar sobre las plaquetas disminuyendo su adhesividad y agregabilidad²⁶. Algunas de sus acciones pueden verse modificadas, y así, en situaciones de respuesta inflamatoria el NO tiene efectos citostáticos y citotóxicos, habiendo sido involucrado en la destrucción de las células β del páncreas en la DM tipo 1²⁵. En condiciones fisiológicas se han descrito diversas funciones del NO en el riñón²⁶: efecto vasodilatador sobre la arteria renal, aumento del flujo plasmático renal, de la diuresis y la natriuresis, regulación de la liberación de renina e inhibición de la proliferación de las células mesangiales, aunque su acción sobre la tasa de filtración glomerular no está totalmente definida. En este sentido, la vinculación del NO con la afectación renal en la DM vendría más relacionada con la progresión hacia situaciones de IRCP, que con un papel en las fases precoces. El mecanismo de participación propuesto sería una alteración del equilibrio existente entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores, con predominio de estos últimos²⁵.

FACTORES DE RIESGO

Podemos asumir que los factores de riesgo que actúan en la ND son diversos, condicionando no sólo su desarrollo y progresión, sino que además van a determinar su morbilidad, de manera más clara en el caso de la DM tipo 2²⁷. La mayoría de estos factores de riesgo son modificables, por lo que su reducción individual o conjunta va a favorecer una menor incidencia de MA. Además, todos ellos son

fácilmente identificables por lo que su medición forma parte de la práctica clínica rutinaria²⁸.

Factores genéticos

La mayor susceptibilidad al daño renal en la DM viene determinada en parte por la participación de algunos factores hereditarios, entre los que parecen implicados diversos genes y dentro de éstos algunos polimorfismos específicos^{7,20}. Uno de los que ha cobrado mayor relevancia es el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y el polimorfismo inserción/delección (I/D). Otros genes que se han implicados son el gen de la aldosa reductasa (polimorfismo de la región 5'ALR2) y el gen que expresa la actividad del transportador de glucosa (GLUT1).

Hipertensión arterial

La presión arterial representa un predictor independiente de la incidencia de enfermedad renal, de su progresión y de sus complicaciones en aquellas situaciones donde ya existía una nefropatía³⁰. La hipertensión arterial (HTA) acompaña a la presencia y progresión de la ND en varias de sus fases. En el caso de la DM tipo 1 se han descrito en el momento del diagnóstico valores de presión arterial media significativamente mayores en aquellos pacientes que iban a desarrollar nefropatía³¹, mientras que en la DM tipo 2 la presencia de HTA constituye un hecho frecuente y puede preceder a la aparición de la ND³².

Tabaco

En individuos sanos el tabaco ejerce un efecto nocivo sobre la hemodinámica renal y la excreción de proteínas, y en pacientes con cierto grado de insuficiencia renal empeora la evolución de la nefropatía. Estos efectos sobre el desarrollo y progresión de la insuficiencia renal cobran especial importancia en el contexto de la DM³³. Se han descrito diversos mecanismos por los que el tabaco podría ejercer este efecto nocivo sobre la función renal, incluyendo la activación del sistema simpático, un aumento de la producción de endotelina y una alteración de los mecanismos de vasodilatación relacionados con la célula endotelial³³. El tabaquismo se ha asociado con un aumento del riesgo a desarrollar MA en ambos tipos de diabetes, junto a una mayor tasa de progresión de la ND³⁴.

Obesidad

En general, tanto la presencia de obesidad como la distribución del exceso de grasa corporal constituyen factores determinantes en la incidencia de DM tipo 2³⁵, existiendo además una clara asociación entre la presencia de MA y un aumento del índice de masa corporal²⁷. Sin embargo, es difícil determinar el papel independiente que pudiera ejercer la obesidad sobre la presencia de ND dada la imposibilidad de sustraer el efecto de la obesidad sobre el control glucémico y de la tensión arterial.

Sistema renina-angiotensina

El efecto beneficioso observado tras el empleo de fármacos inhibidores de la ECA, no sólo por la reducción de la presión arterial, sino por su capacidad para disminuir la proteinuria y enlentecer la progresión de la enfermedad renal, ha llevado a considerar la participación de este sistema en los mecanismos que intervienen en la evolución de la ND. La angiotensina II, además de actuar sobre la microcirculación mediante un efecto hemodinámico, también produce un aumento de la proteinuria y estimula la síntesis de varias citoquinas y factores de crecimiento³⁶. Resulta interesante la acción sinérgica entre la angiotensina y la hiperglucemia, que va a permitir la activación de algunos mediadores que participan en el daño renal presente en la diabetes, como el factor transformador del crecimiento (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)³⁷.

CURSO CLÍNICO E HISTORIA NATURAL

El conocimiento de los diferentes estadios durante la progresión de la ND, desde los cambios funcionales hasta la instauración de una IRCP, constituyen requisitos básicos a la hora de diseñar estrategias eficaces que permitan detener o enlentecer esta progresión. Aunque la aproximación a la historia natural de la ND ha sido posible gracias a los estudios efectuados en la DM tipo 1, debido a que en estos pacientes se puede establecer con precisión el momento de aparición de la enfermedad, y dado que se han descrito ciertas diferencias en la progresión de la ND según el tipo de diabetes, estudios recientes sugieren que el riesgo de efectación renal es equivalente en ambas entidades³⁸. Así, en aquellos pacientes con DM tipo 2 en quienes ha sido posible determinar el momento de aparición de la DM (ej., indios Pima), se observa que la his-

toria natural de esta entidad parece similar a la observada en la DM tipo 1³⁹. A pesar de ello, debemos destacar el curso clínico de la enfermedad renal en pacientes ancianos con DM tipo 2 no está del todo definido⁴⁰.

Durante la evolución natural de la ND hacia la IRCP existen una serie de fases, que en el caso de la DM tipo 1 coinciden con el tiempo de progresión de la enfermedad, que abarcan un período que oscila entre 25-30 años desde el momento del diagnóstico. Los límites entre cada una de estas fases no son fáciles de establecer, en ocasiones con un gran solapamiento, por lo que para facilitar su exposición proponemos establecer una división cronológica en cuatro fases, cada una de ellas con una duración aproximada de 10 años:

1) Fase precoz. Corresponde al momento del diagnóstico de la diabetes, donde ya se han producido una serie de cambios tanto funcionales como estructurales, aunque de carácter reversible, que de manera más característica corresponden a un aumento tanto de la TFG (hiperfiltración) y del tamaño de la nefronas (nefromegalia). Estos hallazgos suelen asociarse con un defectuoso control glucémico junto a otras alteraciones metabólicas. Es interesante destacar que estos cambios no son predictivos de una determinada evolución posterior, aunque aquellos pacientes que presentan una mayor agresividad inicial de la afectación renal (mayor grado de hiperfiltración y un peor control metabólico) son los más propensos a desarrollar fases avanzadas de la ND⁴¹. Sin embargo, el porcentaje preciso de pacientes diabéticos que presentan hiperfiltración en el momento del diagnóstico se desconoce, aunque es posible que esté presente en la mayoría de ellos³¹. La duración de este período oscila entre 7 y 13 años, durante los cuales se desarrollan las alteraciones estructurales glomerulares. Desde el punto de vista clínico, las cifras de presión arterial son normales, con una prevalencia de HTA similar a la población normal. A nivel histológico, después del segundo año de evolución se produce un engrosamiento progresivo de la membrana basal glomerular (MBG)⁴², y a partir del quinto año se observa la expansión del área mesangial. Un 30-40% de los pacientes evolucionarán a las fases más avanzadas.

2) Fase inicial: microalbuminuria. Corresponde a la segunda década de la enfermedad y puede durar desde los 7 hasta los 20 años tras el diagnóstico de la DM. Este período está caracterizado por la aparición de MA, que afecta a un 30-40% de los pacientes que han evolucionado a partir de la primera fase. La MA se define como la excreción urinaria de albúmina (EUA) entre 20 y 200 $\mu\text{g}/\text{min}$, lo que corresponde a un valor entre 30 y 300

$\text{mg}/\text{día}$ ^{16,43}. Este hallazgo es la expresión más precoz y evidente de un daño funcional e histológico establecido a nivel renal: por un lado se pasa de una situación de hiperfiltración que afectaba prácticamente a la totalidad de las nefronas en los primeros años de esta fase, a una reducción progresiva de TFG (aunque dentro de límites normales), y por otro, el hallazgo de lesiones histológicas más avanzadas, con un engrosamiento generalizado de la MBG y el aumento de la matriz mesangial⁴⁴. Además, se observa la expresión del daño microvascular a nivel extrarrenal, a través de la presencia de retinopatía y neuropatía, que tiene su origen en la lesión de las membranas basales a ese nivel⁴². Todos estos hallazgos se asocian a un aumento progresivo de la presión arterial, con una prevalencia de HTA entre un 3-5% mayor que la población general, que aumenta a medida que progresa la proteinuria⁴⁵. A nivel metabólico se observa un deterioro del perfil lipídico junto a un mal control glucémico, y recientemente se ha descrito una actividad aumentada de la enzima aldosa reductasa¹³. Inicialmente la microalbuminuria es intermitente y puede estar precipitada por la presencia de otras alteraciones como la HTA, hiperglucemia, ejercicio físico, infecciones urinarias, hipervolemia o aumento de la ingesta proteica. Este hecho, junto a su variabilidad, obligan a confirmar su aparición en al menos 3 determinaciones⁴⁶. Posteriormente la presencia MA se hace constante y comienza a incrementarse de forma progresiva (en ausencia de tratamiento) a un ritmo de 25 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{año}$. Algunos autores han propuesto el empleo del índice albúmina/creatinina como método más preciso y que evita algunos de los problemas derivados de la medición aislada de la MA⁴⁷, aunque este no está exento de algunas deficiencias, como el efecto del ejercicio intenso sobre la excreción de albúmina y la variación entre la muestra de orina aislada a lo largo del día y la orina de 24 horas⁴⁸.

3) Fase establecida: proteinuria. Esta fase constituye la ND propiamente dicha. La proteinuria supera los 0,5 $\text{g}/\text{día}$ y se produce un descenso progresivo de la TFG, a un ritmo que alcanza 1 $\text{ml}/\text{min}/\text{mes}$. La proteinuria es cada vez menos selectiva y es frecuente el desarrollo de síndrome nefrótico. Las lesiones estructurales se generalizan, con la presencia de hialinosis arteriolar, expansión mesangial y glomerulosclerosis difusa. La presencia de HTA es prácticamente constante³⁸ y se produce un empeoramiento de las lesiones de retinopatía y neuropatía, junto la expresión clínica de lesiones de macroangiopatía cada vez más severa (cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, enfermedad vascular cerebral).

4) Fase terminal: insuficiencia renal establecida.

Se produce tras más de 30 años del diagnóstico de DM. La presencia de proteinuria junto a un deterioro cada vez más severo de la función renal dan lugar a hallazgos clínicos y analíticos característicos de la uremia: edemas, HTA, hiperuricemia, anemia, hiperpotasemia, hiperlipemia, etc. Todo ello contribuye a un importante aumento de la morbilidad de estos pacientes, con una mayor prevalencia de amputaciones, ceguera e infarto de miocardio en el grupo de pacientes diabéticos que inician tratamiento renal sustitutivo³⁸.

¿Qué ocurre en los pacientes con DM tipo 2?

En general, podemos asumir que en el caso de la DM tipo 2 las etapas hasta la instauración de la ND y posteriormente la IRCP son similares a los referidos para la tipo 1. Sin embargo, dada la frecuente imposibilidad para establecer el momento preciso de aparición de la enfermedad en los diabéticos tipo 2, se suele recurrir a una división en tres etapas de la progresión de la ND (28): 1) desde ausencia de afectación renal (EUA < 30 mg/día) a la ND incipiente (EUA entre 30 y 300 mg/día); 2) desde la forma incipiente a la ND establecida (EUA > 300 mg/día); y 3) desde ND establecida a la situación de IRCP. Además, en aquellas situaciones donde se ha podido determinar, la presencia e intensidad de la hiperfiltración en las primeras fases es menos pronunciada en el caso de la DM tipo 2³⁹, y el hallazgo de MA se correlaciona en gran medida con una mayor mortalidad cardiovascular en estos pacientes⁴⁹. En una primera aproximación, es probable que entre un 20 y un 40% de pacientes con DM tipo 2 evolucionen hacia ND en un período aproximado de 10 años desde el momento en que aparece la MA⁵⁰. Esta progresión está claramente determinada por la presencia de diversos factores de riesgo como la hiperglucemia, la hiperinsulinemia endógena, la HTA, la obesidad, el aumento de los triglicéridos y el tabaco^{27,49}. Un aspecto determinante en el desarrollo de las lesiones propias de la ND y de su progresión lo constituye el tiempo de evolución de la diabetes. Así, el hallazgo de una glomerulopatía diabética pura es más frecuente en aquellos pacientes donde la diabetes se ha iniciado en edades más tempranas y que han partido desde la fase de MA⁵¹, mientras que la presencia de cambios vasculares y tubulointersticiales son más característicos de pacientes mayores con una historia de proteinuria, insuficiencia renal e HTA de larga evolución⁵². Además, la presencia de otras complicaciones microvasculares de la diabetes, como la retinopatía, es menor en el mo-

mento del diagnóstico de la afectación renal. A partir de aquí será fácil presumir como, a diferencia de lo que ocurre en la diabetes tipo 1, en estos pacientes tanto la evolución de la ND como su posible variación en respuesta al tratamiento no está claramente establecida.

HISTOPATOLOGÍA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Los cambios histológicos constituyen las manifestaciones más precoces del daño renal en la DM y su importancia radica en que son éstos los que van a determinar los hallazgos clínicos y analíticos presentes en las diferentes fases de la ND. Aunque una descripción exhaustiva de estas lesiones va más allá del propósito de la presente revisión, creemos que una aproximación a algunos de sus aspectos más relevantes nos permitirá entender cómo actúan los factores etiopatogénicos que hemos descrito y la participación de otros que también inciden en estos procesos.

En general, la microangiopatía diabética se caracteriza por la presencia de múltiples alteraciones en la estructura, composición y metabolismo de las membranas basales (MB)⁴². Se produce un engrosamiento de las MB en los pequeños vasos que no sólo afectan al riñón, sino también a diversos tejidos, aunque con importantes diferencias en su prevalencia⁴². A nivel renal observamos como el efecto de la variabilidad anatómica va a favorecer el desarrollo inicial de lesiones en las áreas próximas al mesangio. El envejecimiento va a determinar un aumento del grosor de las MB y este proceso se ve acelerado por el tiempo de evolución de la diabetes, pudiéndose constatar a los 2 años desde el inicio de la enfermedad⁵³. Estos factores, junto a los ya referidos que intervienen en la etiopatogenia de la ND, van a producir una serie de modificaciones en la composición de las MB que son progresivos a lo largo de la enfermedad. Así, inicialmente se produce una disminución de la cantidad de proteoglicanos heparansulfato, a la que posteriormente se asocia un aumento de las concentraciones de colágeno tipo IV (α_1 , α_2), laminina y fibronectina, junto al incremento de diversas proteínas plasmáticas (albúmina, lipoproteínas, inmunoglobulinas)^{42,54}. Sin embargo, las alteraciones anatomopatológicas que se observan en la ND muestran una secuencia de lesiones que van desde un aumento del tamaño glomerular junto a la expansión del mesangio presentes en la fase precoz hasta el desarrollo de glomerulosclerosis propia de la IRCP. Las lesiones más características se encuentran a nivel glomerular y po-

drían dividirse en dos tipos: nodular y difusa, aunque no se ha podido establecer si ambas representan diferentes estadios de una misma lesión o corresponden a dos categorías diferentes⁵⁵. La forma difusa incluye el engrosamiento de la MB, hialinosis (lesión exudativa), proliferación y esclerosis mesangial; las lesiones nodulares corresponden a la glomeruloesclerosis nodular (Kimmestiel-Wilson) y la gota capsular (característica de la ND). Acompañando a estas lesiones glomerulares aparece el daño vascular (microaneurismas, arteriosclerosis) y la afectación tubulointersticial^{53,55}.

¿Qué papel tiene la biopsia renal en la ND?

En el momento actual, la realización sistemática de biopsias renales para establecer el diagnóstico y seguimiento de la ND no está aceptado. Sin embargo, existen situaciones donde la presencia de manifestaciones clínicas inusuales (ej., síndrome nefrótico en DM de corta evolución) o la ausencia de lesiones en órganos diana propios de la progresión de la DM (ej., retinopatía) justifican el intento de aproximación al diagnóstico mediante la biopsia⁵⁶. Debemos resaltar que en ocasiones la evaluación cuantitativa de la biopsia renal no resulta una tarea fácil, dado que la muestra de tejido renal evaluado podría no ser representativa del conjunto del parénquima renal, por lo que es necesario utilizar todas las técnicas disponibles de diagnóstico histológico para establecer el tipo y el alcance de las lesiones⁵⁶. Además, la información clínica y los datos analíticos pueden orientarnos y llevarnos con frecuencia a aceptar el diagnóstico de ND como más probable, cuando en realidad pudieran presentarse otras entidades, ya sea de forma única o bien acompañando a las lesiones típicas de la ND⁵. La frecuencia con la que pueden observarse otro tipo de lesiones es de aproximadamente un 10% en aquellos pacientes diabéticos a quienes se les realiza una biopsia renal, que en gran parte corresponden a diabéticos tipo 2⁵.

CONCLUSIÓN

La etiopatogenia de la ND constituye un proceso multifactorial. Como aportación integradora podemos decir que el papel de cada uno de estos factores y sus mecanismos patogénicos más que estar plenamente delimitados, presentan diversas interacciones difíciles de separar entre sí. En base a los conocimientos actuales y con la perspectiva de las próximas aportaciones que aumentarán nuestro conocimiento sobre aspectos tanto epidemiológicos como

de las bases moleculares que intervienen en la progresión de la ND, estamos próximos a poder aplicar terapias más adecuadas y eficaces en cada una de las fases de la enfermedad. Por el momento, las medidas dirigidas a la detección precoz de la ND junto a estrategias terapéuticas específicas y diferenciadas para cada una de los tipos de diabetes, dadas las características particulares de cada una de ellas, parecen las opciones más seguras.

BIBLIOGRAFÍA

1. McKinlay J, Marceau L: US public health and 21st century: diabetes mellitus. *Lancet* 356: 757-761, 2000.
2. US Renal Data System: USRDS 1999 Annual Data Report: The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 1999.
3. Narayan KM, Gregg W, Engelgau MM, Moore B, Thompson TJ, Williamson DF, Vinicor F: Translation research for chronic disease: the case of diabetes. *Diabetes Care* 23: 1794-1798, 2000.
4. Parving HH: Initiation and progresión of diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 335: 1682-1683, 1996.
5. Odon G, Ritz E: Diabetic nephropathy: what have we learned in the last three decades? *J Nephrol* 12 (Supl. 2): 120-124, 1999.
6. Pascual J, Liaño F: Valor predictivo de la microalbuminuria. *Med Clin* 114: 732-734, 2000.
7. Vidal-Puig A, Bjorkbaek C: Genética molecular de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina. *Med Clin* 109: 107-114, 1997.
8. Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-independent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 329: 977-986, 1993.
9. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
10. Deferrari G, Repetto M, Calvi C, Ciabattini M, Rossi C, Robaudo C: Diabetic nephropathy: from micro- to macroalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 8): 11-15, 1998.
11. Di Landro D, Catalano C, Lambertini D, Bordin V, Fabián F, Naso A, Romagnoli GF: The effect of metabolic control on development and progresión of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 8): 35-43, 1998.
12. Iglesias P, Díez JJ: Glucación no enzimática de proteínas en la diabetes mellitus. *Med Clin* 108: 23-33, 1997.
13. Makita Z, Radoff S, Rayfield EF, Yang Z, Skolink E, Delaney V, Friedman EA, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 325: 836-842, 1991.
14. Praga M: Nefropatía por hiperfiltración. *Nefrología* 20: 311-335, 2000.
15. Praga M, Hernández E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Díaz-Glez R, Rodicio JL: Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 58: 2111-2118, 2000.
16. Bank N: Mechanism of diabetic hyperfiltration. *Kidney Int* 40: 792-807, 1991.
17. Passariello N, Sepe J, Marrazo G, De Cicco A, Pisano MC, Sgambato S, Tesaro P, D'Onofrio F: Effect of aldose reductase inhibitor (tolrestat) on urinary albumin excretion rate and

- glomerular filtration rate in IDDM subjects with nephropathy. *Diabetes Care* 16: 789-795, 1993.
18. Hirschberg R, Brunori G, Kopple JD, Guler HP: Effects of insulin-like growth factor I on renal function in normal men. *Kidney Int* 43: 387-397, 1993.
 19. 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.
 20. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa Y: The progression of renal disease. *N Eng J Med* 318: 1657-1666, 1988.
 21. Remuzzi G, Roggenenti P, Benigni A: Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51: 2-15, 1997.
 22. Mogensen CE: Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 31: 673-689, 1987.
 23. Strutz F: Novel aspects on renal fibrogenesis. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1526-1532, 1995.
 24. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A: Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia*; 32: 219-226, 1989.
 25. Amado JA, Berrazueta JR, Salas E: ¿Está implicado el óxido nítrico en la patogenia de las complicaciones tardías de la diabetes mellitus. *Med Clin* 105: 185-190, 1995.
 26. Moncada S, Higgs A: The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Eng J Med* 329: 2002-2012, 1993.
 27. Kohler KA, McClellan WM, Ziemer DC, Kleimbaum DG, Boring JR: Risk factors for microalbuminuria in black americans with newly diagnosed type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 36: 903-913, 2000.
 28. Wesson DE: Can risk factor modification prevent nephropathy in type 2 diabetes mellitus? *Am J Kidney Dis* 36: 1054-1056, 2000.
 29. Krolewski AS: Genetics of diabetic nephropathy: evidence for major and minor gene effects. *Kidney Int* 55: 1582-1596, 1999.
 30. Whelton PK, He J, Pernerger TV, Klag MJ: Kidney damage in «benign» essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 6: 177-183, 1997.
 31. Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Eng J Med* 311: 89-93, 1984.
 32. UK Prosective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS). *BMJ* 317: 703-713, 1998.
 33. Ritz E, Ogata H, Orth SR: Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 26 (Supl. 4): 54-63, 2000.
 34. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J: Similar rate of progression in the predialysis phase in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1097-1102, 1994.
 35. Trevisan R, Vedovato M, Tiengo A: The epidemiology of diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 8): 2-5, 1998.
 36. Anderson S: Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease. *Kidney Int* 52 (Supl. 63): S107-S110, 1997.
 37. Wolf G, Ziyadeh FN: The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: emphasis on non hemodynamic mechanism. *Am J Kidney Dis* 29: 153-163, 1997.
 38. Ritz E, Stefanski A: Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 27: 167-194, 1996.
 39. Nelson RG, Knowler WC, Pettit DJ y cols: Diabetic kidney disease in Pima indians. *Diabetes Care* 16 (Supl. 1): 335-338, 1993.
 40. Schmitz A: Renal function changes in middle-aged and elderly caucasian type 2 (non-insulin dependent diabetic patients)-a review. *Diabetológica* 36: 985-992, 1993.
 41. Mogensen CE: Natural history of renal functional abnormalities in human diabetes mellitus: from normoalbuminuria to incipient and overt nephropathy. En: Brenner BM y Stein JH eds. *The kidney in diabetes mellitus*. New York: Churchill Livingstone. Contemporary Issues in Nephrology 20: 19-49, 1990.
 42. Masmiquel L, Burgos R, Simó R: Membrana basal y diabetes mellitus. *Med Clin* 109: 302-310, 1997.
 43. Viberti GC, Jarret RJ, Mahmud U, Hill RD, Argyropoulos A, Keen H: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1: 1430-1434, 1982.
 44. Chavers BM, Bilous RW, Ellis EN, Steffes MW, Mauer SM: Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type 1 diabetes without overt proteinuria. *N Eng J Med* 320: 966-970, 1989.
 45. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK: Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 14 (Supl. 4): 13-16, 1991.
 46. Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España: Sociedades españolas de Diabetes, Endocrinología, Medicina Familiar y Comunitaria y Nefrología. *Nefrología* 17: 467-474, 1997.
 47. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL y cols.: Microalbuminuria and potential founders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 18: 572- 581 1995.
 48. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Eng J Med* 309: 1543-1546, 1983.
 49. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE: The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 160: 1093-1100, 2000.
 50. Ritz E, Orth S: Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med*; 341: 1127-1133, 1999.
 51. Bertani T, Gambará V, Remuzzi G: Structural basis of diabetic nephropathy in microalbuminuric NIDDM patients: a light microscopy study. *Diabetologia* 39: 1625-1628, 1996.
 52. Gambará V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T: Heterogeneous nature of renal lesions in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 3: 1458-1466, 1993.
 53. Osterby R: Glomerular structural changes in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: causes consequences and prevention. *Diabetologia* 35: 803-812, 1992.
 54. Kreisberg JJ, Ayo SH: The glomerular mesangium in diabetes mellitus. *Kidney Int* 43: 109-113, 1993.
 55. Striker LJ, Olson JL, Striker GE, eds. *The Renal Biopsy*. 2ª edición. W.B. Saunders Company. 178-186. Philadelphia, 1990.
 56. Mauer SM, Chavers BM, Steffes MW: Should there be an expanded role for kidney biopsy in the management of patients with type I diabetes? *Am J Kidney Dis* 16: 96-100, 1990.
 57. Olsen S: Identification of non-diabetic glomerular disease in renal biopsies from diabetics-a dilemma. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1846-1849, 1999.