



Estrategias en la prevención, desarrollo y progresión de la nefropatía diabética

J. Luño

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

PREVENCIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La incidencia de nefropatía diabética ha experimentado un dramático incremento en los últimos años, de tal manera que en la actualidad es la causa más frecuente de Insuficiencia Renal Terminal (IRT) en los países desarrollados y ello es debido a un aumento proporcional en el número de enfermos con IRT secundaria a nefropatía diabética por diabetes tipo 2, que se ha observado en la última década sobre todo en los EE.UU.¹ y con un cierto retraso también en los países europeos². Ya en el año 1994 los datos del Registro Renal de los EE.UU. registraban una incidencia anual ajustada de IRT por nefropatía diabética de 70 pacientes por millón y año, sobre un total de 198 pacientes por millón, lo que supone que ya en 1994, en el 35% del total de nuevos pacientes que iniciaban tratamiento renal sustitutivo, la causa de su IRT era una nefropatía diabética, secundaria a diabetes tipo 2 en la mayor parte de los casos¹.

Estos datos han corregido la aseveración previa de una menor incidencia de nefropatía diabética secundaria a diabetes tipo 2 que se había estimado a comienzo de los años 80³. De hecho, datos más recientes ya han sugerido que la incidencia de nefropatía diabética podría ser similar en ambos tipos de diabetes y así, según estos datos, casi el 50% de los pacientes diabéticos en ambos tipos de diabetes presentan riesgo de desarrollar nefropatía a los 25 años del comienzo de la enfermedad e incluso los últimos trabajos sugieren una mayor incidencia de nefropatía diabética en la diabetes tipo 2⁴.

Este dramático incremento del número de pacientes que requieren tratamiento renal sustitutivo

por IRT secundario a nefropatía diabética tipo 2, observado en la última década, es el problema más importante que debe de resolver la comunidad nefrológica. Así en EE.UU., donde primero se ha observado esta epidemia, el número de enfermos diabéticos en diálisis se ha incrementado desde un 10% del total de enfermos en tratamiento renal sustitutivo en 1985⁵ a un 35% en 1994¹ y 43% en 2000, e incluso superan esta cifra en algunas regiones - 63% en Minesota^{6,7}. Aunque menos aparente y con un cierto retraso también se ha observado este incremento en Europa.

Esta elevada y progresiva incidencia, plantea un importante problema socio-económico sanitario, ya que de continuar la misma progresión en la incidencia que la observada en la última década, el coste económico que habría que soportar en los próximos años, para atender el número de pacientes que requerirán tratamiento sustitutivo renal debido a nefropatía diabética secundaria a diabetes tipo 2, será muy difícilmente soportable para los actuales sistemas sanitarios. Por ello, es necesario un importante esfuerzo preventivo de la diabetes tipo 2 que, a pesar de su frecuencia e importante componente genético, no deja de ser una enfermedad en muchos casos prevenible, actuando mediante concienciación de la comunidad médica y desarrollando programas educacionales y preventivos en la población.

FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE NEFROPATÍA DIABÉTICA

El principal factor de riesgo para desarrollar nefropatía diabética, tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2, aparte de factores genéticos, es el mal control de la glucemia. En la diabetes tipo 2 también la hipertensión arterial es un factor de riesgo mayor y además, hay que añadir otros factores que han demostrado su relevancia para desarrollar nefropatía en la diabetes en un gran número de publicaciones, como son: el hábito de fumar y la hiperlipemia.

Correspondencia: Dr. José Luño
Jefe del Servicio de Nefrología
Profesor Asociado de Medicina
Servicio de Nefrología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid
E-mail: jluno.hgum@salud.madrid.org

En una estrategia racional para prevenir el desarrollo de nefropatía diabética, la mejor intervención sería prevenir la aparición de la propia diabetes al menos en la diabetes tipo 2, responsable en la actualidad de la mayor parte (80-90%) de los nuevos casos de IRT secundarios a nefropatía diabética. Aunque la diabetes tipo 2 tiene un importante componente genético sobre el que todavía no podemos actuar, si podemos intentar modificar la expresión clínica de esta predisposición genética, como han demostrado múltiples estudios que han obtenido suficientes evidencias de que la dieta de restricción calórica y el ejercicio físico son capaces de prevenir el desarrollo de diabetes en sujetos genéticamente predispuestos con intolerancia a la glucosa⁸.

Sin embargo, la cruda y triste realidad es que los miembros de la actual «sociedad civilizada» van incrementando su masa y su grasa corporal a la vez que realizan menor ejercicio físico, de modo proporcional a su nivel de desarrollo y de riqueza y así en los países desarrollados, la obesidad y complicaciones asociadas entre las que se encuentra la diabetes tipo 2 es un problema de proporciones epidémicas con un crecimiento exponencial. En un estudio epidemiológico realizado en Alemania, el 51% de la población alemana adulta presentaba un índice de masa corporal elevado, porcentaje que subía al 75% cuando la población de referencia eran las personas mayores entre 55 y 64 años⁹. Estos porcentajes de obesidad son comparables a los datos obtenidos en la población de EE.UU. Por ello, no es de extrañar que ambos países Alemania y EE.UU., encabezando la lista de países desarrollados, presenten en sus registros el mayor porcentaje de pacientes con IRT secundaria a nefropatía diabética.

La primera intervención a realizar en los pacientes diabéticos es un estricto control de la glucemia. En la diabetes tipo 1, parece claramente establecida la importancia de la hiperglucemia en el desarrollo y progresión de la nefropatía y así el estudio americano de «Diabetes Control and Complication Trial» demostró, en un estudio prospectivo randomizado y controlado, que el control intensivo de las cifras de glucosa sanguínea mediante bomba de infusión continua de insulina o frecuentes administraciones, conseguía reducir el riesgo de proteinuria en un 50% en comparación con el control glucémico convencional mediante la administración de insulina de acción retardada en una o dos administraciones, asociado a un mejor control en las cifras de HbA1c¹⁰. Los datos obtenidos en diabéticos tipo 2, también confirman que la hiperglucemia mantenida, es un potente factor de riesgo en el desarrollo de nefro-

patía sobre todo en los enfermos menos añosos, ya que en los diabéticos ancianos, el riesgo de nefropatía se confunde con el riesgo cardiovascular que condiciona una elevada mortalidad. Una observación relevante es la reducción de la proteinuria en relación con el mejor control glucémico obtenido mediante dieta hipocalórica en pacientes con diabetes tipo 2¹¹.

Una vez desarrollada la diabetes también se ha observado que las modificaciones de determinados hábitos dietéticos y el abandono del tabaquismo son eficaces en la prevención del desarrollo de nefropatía. El hábito de fumar se ha considerado un potente factor de riesgo de afectación renal en los enfermos con diabetes tipo 1¹² y también se ha observado que tanto la aparición de microalbuminuria como la de proteinuria es significativamente más frecuente en los enfermos fumadores con diabetes tipo 2 que en los no fumadores^{13,14}. También, el grado de progresión de la insuficiencia renal es mayor en los pacientes fumadores con nefropatía diabética¹⁵.

Igualmente, una restricción moderada de proteínas en la dieta, parece beneficiosa teniendo en cuenta que experimentalmente se ha demostrado que las dietas bajas en proteínas reducen la hipertensión glomerular y la hiperfiltración en modelos experimentales de diabetes¹⁶. Además, existen suficientes evidencias que demuestran reducción de la proteinuria y menor rapidez en la progresión de la insuficiencia renal cuando se restringe la ingesta proteica a 0,8 g/kg/día en pacientes con nefropatía diabética establecida¹⁷. En la actualidad no tenemos datos que justifiquen el que las dietas más estrictas sean más beneficiosas y además, las dietas hipoproteicas estrictas pueden añadir el riesgo de malnutrición sobre todo en aquellos enfermos con importante pérdida urinaria de proteínas y por ello no parecen recomendables en base al conocimiento actual¹⁸. Esta restricción proteica de la dieta parece más eficaz en las fases precoces que en las fases avanzadas de insuficiencia renal.

También la hiperlipidemia frecuente en los enfermos diabéticos, se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía, así como también un factor negativo de progresión a la IRT una vez establecida la nefropatía diabética, tanto en diabetes tipo 1¹⁹ como en diabetes tipo 2²⁰ las alteraciones lipídicas han demostrado ser un potente factor de desarrollo y progresión en la nefropatía diabética. Por lo tanto es necesario su control con el valor añadido además de prevenir el riesgo cardiovascular asociado a la propia enfermedad diabética.

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ES UN IMPORTANTE FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Además de la hiperglucemia mantenida, el otro principal factor de riesgo en la progresión de la nefropatía diabética es la hipertensión arterial (HTA). La HTA es un hecho frecuente que aparece precozmente en la nefropatía diabética. En la diabetes tipo 1, la presión arterial tiende a elevarse de forma concomitante a la aparición de microalbuminuria persistente, aunque estos cambios en la presión arterial pueden ser detectados incluso antes de la aparición de microalbuminuria si se utilizan métodos de monitorización ambulatoria de la presión arterial²¹. La monitorización ambulatoria de la presión arterial también ha permitido detectar alteraciones en el ritmo circadiano de la presión arterial en los pacientes diabéticos, que suelen presentar un menor descenso nocturno de la presión arterial. Y así, se ha encontrado una prevalencia de no-dippers (pacientes que presentan una reducción media de la presión arterial inferior al 10% entre el periodo diurno y el nocturno) en diabéticos tipo 1 normoalbuminúricos, microalbuminúricos y con nefropatía establecida de 19%, 39% y 46% respectivamente, en comparación con una prevalencia del 10% de no-dippers en la población no diabética²². El porcentaje de sujetos en los que no se detecta una caída de la presión arterial por la noche, es todavía más elevado en los pacientes con diabetes tipo 2 y afectación renal²³.

Por otra parte, existe suficiente evidencia que demuestra que la predisposición genética a la HTA aumenta la susceptibilidad a la afectación renal en la diabetes²⁴. En los pacientes con diabetes tipo 1, algunos autores han demostrado que la hipertensión en cualquiera de los padres, multiplica por cuatro el riesgo de padecer nefropatía²⁵. Igualmente, es frecuente una historia familiar recargada tanto de HTA como de complicaciones cardiovasculares en enfermos con nefropatía tanto en diabéticos tipo 1²⁶ como en diabéticos tipo 2¹⁴, asimismo, el antecedente familiar de afectación cardiovascular aumenta el riesgo de desarrollar nefropatía.

En la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial como parte del síndrome metabólico, suele estar presente incluso varios años antes del desarrollo de nefropatía o incluso antes del diagnóstico de la diabetes y suele ser muy frecuente. Su prevalencia oscila entre el 50% y el 70% de los pacientes con diabetes tipo 2 sin afectación renal, aumentando hasta el 80% cuando aparece proteinuria y casi es universal en los enfermos con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal¹⁴.

La presencia de HTA es un factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía en la diabetes tipo 2²⁸ y en ambos tipos de diabetes la HTA favorece la progresión de microalbuminuria a nefropatía establecida²⁹⁻³⁰. Por otra parte, varios estudios han demostrado que la HTA es un factor potente de progresión a la insuficiencia renal en la nefropatía diabética. En los dos tipos de diabetes, la evolución a la IRT es más rápida en los enfermos con mayor presión arterial¹⁵ y desde las primeras observaciones de autores daneses a comienzos de los años ochenta, que claramente ya demostraron que un adecuado control de la presión arterial retrasaba la pérdida gradual de función renal en la nefropatía diabética^{31,32} muchos autores y algunos estudios controlados a largo plazo han confirmado estas primeras observaciones^{33,34}.

PAPEL DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La importancia del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) en la patogénesis de la nefropatía diabética está basada en múltiples estudios experimentales y clínicos³⁵⁻⁴¹. La Angiotensina II (AII) es un potente agente vasoconstrictor que actúa no sólo regulando la hemodinámica sistémica, también la AII, genera localmente a nivel renal, produce constricción de las células mesangiales, de las arteriolas glomerulares y sobre todo de la arteriola eferente, lo que conduce a la hipertensión glomerular, que aparece en las fases precoces de la enfermedad diabética y que se ha considerado un importante factor en su desarrollo⁴². Aparte de esta acción hemodinámica intrarenal, la AII también actúa como factor de crecimiento para las células renales, induciendo la expresión y síntesis renal de factores autocrinos y citoquinas que incluyen el Factor Transformador de Crecimiento Beta (TGF-beta 1)⁴³ que actúan estimulando la producción de matriz extracelular por las células mesangiales, epiteliales y por los fibroblastos, lo que conduce al progresivo daño renal³⁸. Por otra parte, la AII también produce aumento en la permeabilidad de la membrana basal lo que estimula más la pérdida urinaria de proteínas⁴⁴.

Este importante papel atribuido al SRA en la patogénesis y desarrollo de la nefropatía diabética ha justificado el empleo de bloqueantes del SRA, como son los inhibidores del enzima de conversión de la AII (IECA) y los Antagonistas de los receptores AT1 de la AII (ARA), en la prevención y tratamiento de la nefropatía diabética. Estos fármacos aparte de su

efecto antihipertensivo, normalizan la presión intraglomerular e inhiben los otros efectos no hemodinámicos mediados por la AII, por lo que previenen el desarrollo y progresión de la enfermedad renal diabética.

LOS BLOQUEANTES DEL SRA PUEDEN PREVENIR EL DESARROLLO DE NEFROPATÍA DIABÉTICA

Este efecto protector renal de los bloqueantes del SRA, independiente de su acción antihipertensiva, ha llevado a varios investigadores a estudiar el efecto de los IECA en pacientes diabéticos en las fases precoces de afectación renal y así en sujetos con diabetes tipo 1, con tensión arterial normal y microalbuminuria, dos estudios multicéntricos controlados, uno europeo y otro americano, han demostrado inequívocamente que el tratamiento con captopril claramente reduce el porcentaje de pacientes con diabetes tipo 1 y microalbuminuria que evolucionan a nefropatía diabética con macroproteinuria^{40,41}. Esta importante observación de que el tratamiento con IECA puede prevenir el desarrollo de nefropatía diabética en los pacientes normotensos con diabetes tipo 1 y microalbuminuria persistente ha sido confirmada en varios estudios^{42,44} y también en pacientes con nefropatía incipiente e HTA⁴⁵⁻⁴⁸. En estos pacientes con nefropatía diabética incipiente el tratamiento con IECA se asocia a una discreta disminución del filtrado glomerular y de la fracción de filtración sobre todo en los pacientes con hiperfiltración glomerular⁴¹. También en los enfermos con diabetes tipo 2 se ha observado este beneficio incluso en prevención primaria, como en el estudio de Ravid en el que se analiza el efecto del IECA enalapril frente a placebo en 156 pacientes normotensos sin microalbuminuria. Los resultados obtenidos en un periodo de seguimiento de 6 años, mostraron que los pacientes tratados con placebo incrementaron significativamente la excreción urinaria de albúmina comparativamente con los pacientes tratados con enalapril, que redujo significativamente el riesgo de desarrollar ND en un 12,5%⁴⁹.

Más recientes son los datos utilizando Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA) en la prevención de ND en los enfermos con diabetes tipo 2. En el estudio IRMA-2, se recogen los datos de la reducción del riesgo de desarrollar ND en 590 pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria que fueron randomizados a tratamiento con un ARA irbesartan 150-300 mg o con placebo, y que demuestran que el irbesartan es capaz de reducir hasta en un 70% el riesgo de desarrollar ND en los pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria a lo largo de los 2

años de seguimiento. El 15% de los enfermos en el grupo placebo desarrollaron ND establecida, comparativamente con un 10% en los que estaban en tratamiento con 150 mg de irbesartan o 5% en los que tomaban 300 mg, además únicamente el 4,5% de los pacientes en tratamiento con 300 mg al día de irbesartan desarrollaron complicaciones CV frente a un 8,7% de los enfermos del grupo placebo⁵⁰.

EFFECTO BENEFICIOSO DEL TRATAMIENTO CON BLOQUEANTES DEL SRA FRENTE A OTROS ANTIHIPERTENSIVOS EN LA PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

El estudio más relevante y completo sobre el efecto del bloqueo del SRA con IECA en la nefropatía diabética tipo 1, fue publicado por Lewis en 1993 en representación del Collaborative Study Group de los EE.UU. En este estudio, se randomizaron 409 pacientes con diabetes tipo 1 y nefropatía diabética para recibir tratamiento con captopril o placebo durante un periodo medio de 2,7 años. El tratamiento con el IECA disminuyó significativamente la proteinuria y redujo el riesgo de progresión a la insuficiencia renal en un 50%, comparativamente con el grupo tratado con placebo. Lo más significativo de este estudio es que la reducción del riesgo asociado al tratamiento con Captopril no fue diferente en los pacientes hipertensos en relación con los normotensos y además, una vez ajustado el efecto sobre la presión arterial, la menor progresión encontrada en el grupo tratado era independiente del efecto antihipertensivo⁵¹.

Este efecto beneficioso de los IECA sobre la progresión de la ND también se ha observado en la diabetes tipo 2. Datos de nuestra clínica, comparando el efecto de IECA con calcioantagonistas (CA) también demuestran que la disminución del aclaramiento de creatinina en un periodo de 2 años es significativamente menor en los pacientes con ND tipo 2 tratados con IECA, que en los pacientes tratados con CA y ello a pesar de que la PA al inicio del estudio era significativamente más alta en el grupo tratado con IECA⁵².

Un reciente trabajo publicado por un grupo de Hong Kong, estudia igualmente el efecto a largo plazo de enalapril frente a placebo en un estudio controlado en diabéticos tipo 2 e HTA en las diversas fases de afectación renal y observa también una significativa reducción en la caída del FG a los 5,5 años de seguimiento en los pacientes con ND establecida tratados con enalapril comparativamente con los tratados con placebo, a pesar de un similar control de la PA en ambos grupos⁵³.

También los ARA han demostrado el mismo efecto sobre la PA y sobre la proteinuria que los IECA, como se observa en un estudio del grupo de la Clínica Steno en diabéticos tipo 1 que fueron secuencialmente tratados con losartan 50 y luego 100 mg, y enalapril titulando desde 10 a 20 mg. En este estudio se obtuvo el mismo efecto antihipertensivo y antiproteinúrico con ambos fármacos y es interesante observar que, aunque el incremento de la dosis tanto con el ARA como con el IECA no produce un descenso mayor sobre la PA, sí que se observó un mayor efecto antiproteinúrico dosis dependiente⁵⁴.

Además 2 estudios controlados multicéntricos recientemente publicados, han demostrado que el tratamiento con ARA es capaz de reducir significativamente el riesgo de progresión de la nefropatía diabética tipo 2. El estudio IDNT demuestra que el tratamiento con irbesartan es capaz de reducir en un 33% el riesgo de progresar a insuficiencia renal frente a placebo o de un 37% frente a amlodipino en pacientes diabéticos tipo 2 con ND establecida para el mismo control de PA⁵⁵.

Igualmente el estudio RENAAL con losartan comparando el efecto de 50-100 mg de losartan frente a placebo en 1.513 diabéticos tipo 2 con ND establecida (94% de los cuales eran hipertensos) es capaz de reducir el riesgo de progresión de la ND en un 28%. En ambos grupos se utilizaron además otros antihipertensivos no bloqueantes del SRA para obtener un control de la PA < 140/90 mmHg que fue similar en ambos grupos. Además en este estudio se observó una reducción significativa en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca de un 32% en el grupo de losartan frente al grupo placebo + otros antihipertensivos, y de un 25% en la RR de desarrollar un infarto de miocardio⁵⁶.

Sin embargo, el efecto de otros fármacos antihipertensivos sobre la progresión de la enfermedad renal, no está tan claramente determinado. Los betabloqueantes no parecen ejercer ningún efecto antiproteinúrico independiente de su efecto sobre la presión arterial y no parecen retrasar la evolución a la insuficiencia renal⁴⁵. Los fármacos bloqueantes de los canales de calcio, parecen ejercer distintos efectos sobre la función renal dependiendo de los distintos tipos. Estos fármacos calcio antagonistas inhiben el efecto vasoconstrictor de la AII a través del bloqueo de los mecanismos calcio dependientes, pero se ha cuestionado su efecto antiproteinúrico y su capacidad para prevenir la progresión del daño renal debido a su efecto vasodilatador sobre la arteriola aferente, que impide la caída de la presión intraglomerular a pesar del control de la presión arterial sistémica⁵⁷. Los estudios experimentales con calcioantagonistas dihidropiridínicos, como el nife-

dipino, no han sido capaces de demostrar un efecto beneficioso sobre la progresión de la glomeruloesclerosis debido a su efecto inhibitorio de la autorregulación renal⁵⁸. Este efecto negativo sobre la hemodinámica intrarrenal puede ser responsable de que la mayor parte de los estudios realizados utilizando calcioantagonistas dihidropiridínicos de primera generación no han sido capaces de retrasar la progresión del daño renal, a pesar de un adecuado control tensional⁵⁹⁻⁶¹. El efecto inhibitorio de la autorregulación renal, es menos evidente utilizando otros calcio antagonistas no dihidropiridínicos, como el verapamil o diltiazem, que también parecen ejercer un efecto vasodilatador eferente⁴⁸.

En un meta-análisis de 100 ensayos comparando distintos tratamientos antihipertensivos sobre la función renal, únicamente se pudo objetivar disminución de la proteinuria y menor progresión a la IRT en los enfermos tratados con IECA a pesar de similares cambios tensionales⁶¹. Estos datos son confirmados en otro meta-análisis más reciente en el que se demuestra claramente que el empleo de IECA es más beneficioso sobre la proteinuria y sobre la función renal que la utilización de antihipertensivos convencionales (diuréticos y betabloqueantes). Sin embargo, en este trabajo se observaron resultados muy dispares cuando se analizó el efecto de los distintos calcioantagonistas. Y así, en 5 estudios que incluían únicamente 63 pacientes con un media de seguimiento de 16,9 meses, el tratamiento con otros calcio antagonistas distintos del nifedipino, se asoció a una disminución media de la proteinuria de un 42%, y a una mejoría del filtrado glomerular de un 2% anual. Sin embargo, el número de casos analizados era demasiado pequeño para poder interpretar este posible efecto beneficioso⁶².

BLOQUEO DEL SRA FRENTE AL CONTROL ESTRICTO DE LA PA EN LA PREVENCIÓN DEL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES

Una pregunta importante es, sin embargo, si es posible obtener el mismo efecto protector renal cuando se controla estrictamente la PA utilizando otros agentes antihipertensivos diferentes a los bloqueantes del SRA.

El estudio 39 del UKPDS fue diseñado para determinar si el control estricto de la PA con IECA frente a un betabloqueante (BB) ofrecía alguna ventaja en la prevención de las complicaciones micro o macrovasculares de la diabetes tipo 2, aunque en este estudio el control estricto de la PA no era muy estricto según las recomendaciones actuales (objetivo

menor de 150/85) y el control menos estricto (menor de 180/105) realmente era un control de PA muy pobre. Los datos obtenidos mostraron claramente que el mejor control de la PA con captopril o con atenolol en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, redujo significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones fatales y no fatales, tanto macro como microvasculares, de la diabetes, a lo largo de un periodo de seguimiento de más de nueve años. Aunque este estudio no pudo demostrar ninguna diferencia significativa al utilizar IECA comparativamente con el BB, sin embargo, también en este estudio el porcentaje de pacientes en tratamiento con captopril que progresaron a proteinuria clínica fue la mitad que el porcentaje de aquellos tratados con atenolol que progresaron a nefropatía, aunque este dato consigue solamente una pobre significación $p = 0,09^{63}$.

El último análisis publicado sobre este estudio UKPDS ha evaluado el riesgo de desarrollar complicaciones de la diabetes en relación con las cifras de PA sistólica (PAS) conseguida, y se ha observado una correlación inversa entre la media de PAS y un punto final agregado de todas las complicaciones de la diabetes, fundamentalmente las complicaciones macro y microvasculares a los 10 años de seguimiento de todos los pacientes con diabetes tipo 2. Por cada 10 mmHg de reducción de la PAS se pudo obtener una reducción de un 12% del riesgo de desarrollar complicaciones de la diabetes y el menor riesgo aparente ocurría cuando la PAS se redujo a menos de 120 mmHg, lo que coincide con las recomendaciones actuales de control de la PAS en los enfermos diabéticos con proteinuria⁶⁴. Este beneficio se observó igualmente para las complicaciones observadas individualmente como la muerte, IAM o complicaciones microvasculares como la ND, independientemente del fármaco utilizado para controlar la PAS⁶⁵.

Otros recientes estudios, sin embargo, observan un beneficio del bloqueo del SRA sobre el riesgo CV en los enfermos diabéticos independiente del control de la PA. Los resultados obtenidos en el subestudio HOPE en los 3.654 enfermos diabéticos incluidos (39%), también demuestran una muy significativa reducción del riesgo cardiovascular (IAM, ACV o muerte de causa cardiovascular) en los diabéticos tratados con ramipril comparativamente con el grupo de diabéticos en placebo. En este estudio únicamente el 56% de los diabéticos estudiados eran hipertensos, según criterios clásicos, y el efecto beneficioso sobre la reducción del riesgo CV se observó tanto en los normotensos como en los hipertensos. La media de PA antes del estudio era de 142/80 mmHg que se redujo en 2-3 mmHg para la

sistólica y 1,5 para la diastólica. Estos descensos tensionales no parecen justificar una reducción del riesgo (RR) CV entre un 25% y un 37% observado en este estudio y similar a la RR observado en el UKPDS en el que se obtuvieron diferencias de PA de 10 y 5 mmHg respectivamente⁶⁶.

Para evitar la progresión del daño renal y CV en los enfermos con ND, tampoco debemos olvidar un estricto control metabólico. De acuerdo con los datos de un reciente estudio de la Clínica Steno, el tratamiento intensivo multifactorial es claramente protector del riesgo de todas las complicaciones microvasculares: como la nefropatía, retinopatía y neuropatía autonómica, en los pacientes con diabetes tipo 2⁶⁷.

CONCLUSIÓN

En la actualidad existe suficiente evidencia que demuestra que se puede actuar para prevenir el desarrollo de diabetes tipo 2, y por lo tanto prevenir también la nefropatía diabética en los sujetos predispuestos, mediante cambios en la dieta, hábitos, estilo de vida y la práctica habitual y continuada de ejercicio físico. Para ello, es necesario el desarrollo de programas preventivos basados en cambios culturales y dietéticos de la población en riesgo que incidan en el consumo de dietas saludables con menor contenido calórico, de las que la dieta mediterránea es un buen ejemplo, asociados a la potenciación del ejercicio físico rutinario. Otras medidas necesarias que han demostrado su efectividad son el abandono del hábito de fumar y evitar el consumo excesivo de proteínas en la dieta, así como el control de los niveles de lípidos.

En ambos tipos de diabetes, pero sobre todo en la diabetes tipo 1, un adecuado control de la glucemia mediante la utilización de pautas de mayor frecuencia en la administración de insulina, se ha demostrado muy efectivo en la prevención del desarrollo de nefropatía diabética, sin embargo hay que tener en cuenta y controlar el riesgo de frecuentes episodios de hipoglucemia que suelen asociar estas pautas de estricto control glicémico.

Evidencias recientes han demostrado que se puede prevenir el desarrollo de nefropatía establecida en los pacientes diabéticos con microalbuminuria mediante la intervención terapéutica con bloqueantes del SRA. Por ello, es necesaria la promoción de programas preventivos para la detección de microalbuminuria, sobre todo en diabéticos tipo 1, desde las fases tempranas de la diabetes, que deben de incluir un adecuado control tensional y si se detecta microalbuminuria, la administración de un bloqueante

del SRA, aún en presencia de cifras tensionales normales puede prevenir la progresión a nefropatía diabética.

La HTA es un factor importante de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética y además un potente factor de progresión a la insuficiencia renal, que contribuye a la aparición de otras complicaciones diabéticas, como son la enfermedad cardíaca y vascular. Por ello la presión arterial debe de ser estrictamente controlada en cifras inferiores a 130/80 mmHg, o incluso menores de 125/75 mmHg en los pacientes con proteinuria superior a 1 g/día. Los fármacos de elección en el tratamiento antihipertensivo son los bloqueantes del SRA, IECA y Antagonistas de los Receptores AT1 de la AII, que ejercen además de su efecto antihipertensivo un claro efecto antiproteinúrico y protector renal, que puede prevenir la progresión del daño renal. Los diuréticos y calcio antagonistas de acción retardada, sobre todo del tipo no dihidropiridínico, podrían ser la segunda opción terapéutica y la asociación con todos los fármacos antihipertensivos necesarios para lograr controlar estrictamente la presión arterial en cifras inferiores a 130/80 mmHg, que debe de ser el objetivo prioritario para evitar la progresión de la nefropatía diabética. Para evitar la progresión del daño renal y CV en los enfermos con ND, tampoco debemos olvidar un estricto control metabólico de la glucemia y de los lípidos (LDL < 100 mg/dl; HDL > 40 mg/dl), dieta pobre en sal y antiagregación para prevenir el riesgo vascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. The United States Renal Data System: USRDS 1994 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, July 1994.
2. Raine AE: Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 diabetic patients in Europe. *Diabetologia* 36: 99-104, 1993.
3. Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Fox HM, Vernet AT: The kidney in maturity onset diabetes mellitus. A clinical study of 510 patients. *Kidney Int* 21: 730-738, 1982.
4. Yokoyama H, Okudaira M, Otan T y cols.: Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 58: 302-311, 2000.
5. FitzSimmons SC, Agodoa L, Striker L, Conti F, Striker G: Kidney disease of diabetes mellitus: NIDDK initiatives for the comprehensive study of its natural history, pathogenesis and prevention. *Am J Kidney Dis* 13: 7-10, 1989.
6. Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, Klag MJ: End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 121: 912-918, 1994.
7. Humphrey LL, Ballard DJ, Frohnert PP y cols.: Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A population based study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 111: 788-796, 1989.
8. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG y cols.; Finnish Diabetes Prevention Study Group: prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343-50, 2001.
9. Lippert J, Ritz E, Schwarzbeck A, Schneider P: The rising tide of end-stage renal failure from diabetic nephropathy type II. -An epidemiological analysis. *Nephrol Dial Transplant* 10: 462-467, 1995.
10. Diabetes Control And Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of nephropathy in the Diabetes and Complications Trial. *Kidney Int* 47: 1703-1720, 1995.
11. Vasquez B, Flock EV, Savage PJ y cols.: Sustained reduction of proteinuria in type 2 diabetes following diet induced reduction of hyperglycemia. *Diabetologia* 26: 127-133, 1984.
12. Chase HP, Garg SK, Marshall G y cols.: Cigarette smoking increases de risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 265: 614-617, 1991.
13. Olivarius NF, Andreassen AH, Keiding N, Mogensen CE: Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from a population based study «Diabetes Care in General Practice». Denmark. *Diabetologia* 36: 1007-1016, 1993.
14. Ritz E, Stefanski A: Diabetic Nephropathy in Type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 27: 167-194, 1996.
15. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J: Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1097-1102, 1994.
16. Wen SF, Huang TP, Moorthy AV: Effects of low protein diet on experimental diabetic nephropathy in the rat. *J Lab Clin Med* 166: 589-597, 1985.
17. Pomerlau J, Verdy M, Garrel DR, Houde Nadeau M: Effect of protein intake on glycemic control and renal function in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 36: 829-834, 1993.
18. Klahr S: Role of dietary protein and blood pressure on progression of renal disease. *Kidney Int* 49 :1783-1786, 1996.
19. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR; EURODIAB PCS Group. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24: 2071-7, 2001.
20. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 158: 998-1004, 1998.
21. Poulsen PL, Ebbelohj E, Hansen KW, Mogensen CE: High normal or low microalbuminuria: basis for intervention in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1997; 52 (Supl. 63): s15-s18, 1997.
22. Hansen KW, Mau Pedersen M, Marshall SM, Christiansen JS, Mogensen CE: Circadian variation of blood pressure in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 35: 1074-1079, 1992.
23. Nielsen FS, Rossing P, Bang LE y cols.: On the mechanisms of blunted nocturnal decline in arterial blood pressure in NIDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 44: 783-789, 1995.
24. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ: Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *Br Med J* 95: 515-517, 1987.
25. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH y cols.: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318: 140-145, 1988.
26. Earle K, Walker J, Hill C, Viberti GC: Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 326: 673-677, 1992.
28. Nelson RG, Pettitt DJ, Baird Hr y cols.: Prediabetic blood pressure predicts urinary albumin secretion after the onset of

- type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia* 36: 998-1001, 1993.
29. Christensen CK, Mogensen CE: Antihypertensive treatment: long-term reversal of progression of albuminuria in incipient diabetic nephropathy: a longitudinal study of renal function. *J Diabetes Complications* 1: 45-52, 1987.
 30. Gambardella S, Frontoni S, Felici MG y cols.: Efficacy of antihypertensive treatment with indapamine in patients with non-insulin-dependent diabetes and persistent microalbuminuria. *Am J Card* 65: 46H-50H, 1990.
 31. Mogensen CE: Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 285: 685-688, 1982.
 32. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1: 1175-1179, 1983.
 33. Björk S, Nyberg G, Mulec H y cols.: Beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J* 293: 471-474, 1986.
 34. Parving HH, Jacobsen PJ, Rossing K y cols.: Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 49: 1778-1782, 1996.
 35. Hostetter TH: Mechanisms of diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 23: 188-192, 1994.
 36. Adler S, Nast C, Artishefsky A: Diabetic nephropathy: pathogenesis and treatment. *Ann Rev Med* 44: 303-315, 1993.
 37. Myers BD: Pathophysiology of proteinuria in diabetic glomerular disease. *J Hypertens* 1990; 8 (Supl. 1): s41-s50.
 38. Egido J: Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 49: 578-596, 1996.
 39. Fujihara CK, Padilha RM, Zatz R: Glomerular abnormalities in long term experimental diabetes: role of hemodynamic and nonhemodynamic factors and effects of antihypertensive therapy. *Diabetes* 41: 286-293, 1992.
 40. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF and the European Microalbuminuria Study Group: effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 271: 275-279, 1994.
 41. Laffel LMB, McGill JB, Gans DJ: The beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 99: 497-504, 1995.
 42. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH: Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 303: 81-87, 1991.
 43. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M: Long term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in non insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 156: 286-289, 1996.
 44. The Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39: 587-593, 1996.
 45. Anonymous: Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group. *BMJ* 302: 210-216, 1991.
 46. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonell B, Angelkort B, Barnett AH: Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 10: 185-192, 1996.
 47. Jungmann E, Haak T, Malanyan M y cols.: Comparative study on renal effects of nitrendipine vs enalapril in microalbuminuric patients with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1002; 35: A149.
 48. Ruggenenti P, Mosconi L, Bianchi L y cols.: Long-term treatment.
 49. Ravid M, Brosh D, Levi Z y cols.: Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 128: 982-988, 1998.
 50. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J y cols.: Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-8, 2001.
 51. Lewis EJ, Junsinker LG, Bain RP, Rohde RD and the Collaborative Study Group: the effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
 52. Luño J, García de Vinuesa S, Gómez Campderá FJ, Lorenzo I, Valderrábano F: Effects of antihypertensive therapy on progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* (Supl. 68): S112-S120, 1998.
 53. Chan JC, Ko GT, Leung DH y cols.: Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 57: 590-600, 2000.
 54. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Parving HH: Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 57: 601-6, 2000.
 55. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR y cols.: Collaborative Study Group Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-60, 2001.
 56. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D y cols.: RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-9, 2001.
 57. Griffin K, Picken M, Bidani AK: Deleterious effects of calcium channel blockade on pressure transmission and glomerular injury in rats remnant kidneys. *J Clin Invest* 96: 793, 1995.
 58. Picken M, Griffin K, Bakris GL, Bidani AK: Comparative effects of four different calcium antagonists on progression of renal disease in a remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol* 7: 1586, 1996.
 59. Böhlen L, De Courten M, Weidmann P: Comparative study of the effect of ACE inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 7 (Supl.): s84-s92, 1994.
 60. Bretzel G: Effects of antihypertensive drugs on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 10: s208-s217, 1997.
 61. Kasiske BL, Roberto SN, Ma JZ, Kiao M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes. A meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 118: 129-138, 1993.
 62. Weidmann P, Schneider M, Böhlen: Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 9): 39-45, 1995.
 63. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of Atenolol and Captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317: 713-720, 1998.
 64. Bakris GL. Maximizing Cardiorenal Benefit in the Management of Hypertension: Achieve Blood Pressure Goals. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 1: 141-147, 1999.

65. Adler AI, Stratton IM, Neil HA y cols.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications complications of type 2 diabetes mellitus (UKPDS 36): prospective observational study *BMJ* 321: 412, 2000.
66. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE study. Heart Outcomes Prevention evaluation (HOPE) Study investigators. *Lancet* 355: 253, 2000.
67. Gaede P, Pedersen O. Intensive Integrated Therapy of Type 2 Diabetes: implications for Long-Term Prognosis. *Diabetes* 53 (Supl. 3): S39-S47, 2004.