

Daño renal en el diabético

M.T. González-Álvarez

KIDNEY DAMAGE IN DIABETICS

Summary. The incidence of diabetes is increasing in the first world, mainly due to non insulin dependent diabetes. Chronic renal failure is more frequent in diabetic patients than in non diabetics. In order to prevent the onset and the progression of nephropathy in diabetic patients, nephrologists need to know the origin of the disease and the main causes of his progression. Three of the most important causes are blood glucose levels, growth factors and the presence of systemic hypertension. High blood glucose levels produce an increase in the glomerular filtration rate accompanied by vascular damage due to glucose degradation end products. Renin-angiotensin-aldosterone system acts as mesangial growth factor stimulating other growth factors, like vascular endothelial growth factor, contributing all together to glomerular sclerosis and systemic hypertension plays an important role in cardiovascular risk of these patients. Today we can control a great number of genetic factors that could predispose to diabetic nephropathy. Thus, the knowledge of these factors combined with a good control of glucose, angiotensin system and hypertension could be very useful to prevent the onset and the progression of nephropathy in diabetic patients. [SEDYT 2003; 24: 1-8]

Key words. Diabetes. Growth factors. High blood glucose levels.

Introducción

La diabetes es una alteración del metabolismo de la glucosa cuya incidencia va en aumento en los países civilizados a expensas sobre todo de la diabetes tipo II, diabetes no insulino dependiente (DNID). Influyen en este hecho factores muy variados como la alimentación, los hábitos de vida, factores genéticos, ingesta de fármacos favorecedores de la hiperglicemia, etc. Con razón se ha llamado a esta enfermedad la 'epidemia del siglo XXI'.

Antes del descubrimiento de la insulina, la supervivencia de los diabéticos era muy corta y por tanto no se conocía la evolución a largo plazo de sus complicaciones. Después de su aparición, Joslin decía en 1931 que se había pasado de la era del coma diabético a la era de las complicaciones de la diabetes.

Si hacemos referencia al daño renal, el paciente diabético tiene el doble de posibilidades de llegar al estadio de insuficiencia renal terminal que el no diabético, y en EE.UU. los diabéticos representan

Unidad de Nefropatía Diabética. Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. CSUB. L'Hospitalet de Ll., Barcelona, España.

Correspondencia:

Dra. María Teresa González-Álvarez. Unidad de Nefropatía Diabética. Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. CSUB. Feixa Llarga s/n. E-08907 L'Hospitalet de Ll., Barcelona.

© 2003, SEDYT

más del 40 % de los pacientes que llegan a diálisis [1]. En España, esta proporción es menor, pero se va incrementando de forma progresiva y constituye ya cerca del 20 % en Cataluña [2]. En los últimos años todavía llegan tardíamente al nefrólogo los pacientes diabéticos [3] y esto comporta un menor control de sus complicaciones, una mayor morbimortalidad y un inicio tardío del tratamiento sustitutivo renal. Es por ello que la prevención de la aparición de nefropatía y el control precoz de su evolución, en el caso de que aparezca, constituye uno de los objetivos primordiales. Sólo conociendo a fondo la etiología del problema podremos aplicar medidas eficaces, por lo que nos planteamos revisar los mecanismos de producción del daño renal.

Mecanismo de producción de la nefropatía diabética

Cuando nos referimos a los factores que favorecen el desarrollo de la nefropatía diabética debemos tener en cuenta los siguientes apartados:

- El efecto de la sobrecarga de glucosa.
- La acción de los factores de crecimiento.
- La influencia de la hipertensión arterial (HTA).

Efecto de la sobrecarga de glucosa

En el individuo diabético, la carga excesiva de glucosa que llega al glomérulo renal produce un efecto de hiperfiltración que conduce a la glomerulosclerosis. Ésta puede deberse a la acumulación de productos de la matriz extracelular, como el colágeno, bien por una producción exce-

siva de distintos tipos de colágeno [4], bien por una disminución de su metabolismo debido a la alteración de las metaloproteasas [5]. Se ha demostrado un aumento de colágeno en el glomérulo diabético [6,7] y en las células mesangiales incubadas en un medio con alto contenido en glucosa [8]. Parece que este efecto puede revertirse mediante un control adecuado de la glicemia. Esta esclerosis glomerular progresiva da lugar a una reducción en el número de nefronas y esto, a su vez, conduce a la hiperfiltración en las nefronas residuales, que se afectan en progresión geométrica. Esto explicaría que, en las primeras fases de la nefropatía establecida, la pérdida de la función renal sea lenta, mientras que una vez se inicia el aumento de creatinina, sobre todo a partir de niveles de creatinina de 300 mmol/L, la progresión hacia la insuficiencia renal terminal sea muy rápida e irreversible.

La glucosa puede también reaccionar con diversas proteínas, dando lugar a los productos avanzados de la glicosilación conocidos como AGE, que repercuten sobre multitud de procesos biológicos y pueden ser responsables de parte de las alteraciones presentes en el diabético [9]. Existe un producto, la aminoguanidina, del que se ha demostrado de manera experimental que tiene un efecto beneficioso al inhibir la acción de los AGE [10].

La hiperglicemia induce otros mecanismos que pueden lesionar la microvasculación en fases incipientes de la nefropatía, como es la acción de la aldosa reductasa. Se ha observado que este enzima puede estimular cambios lipooxidativos y glicooxidativos que contribuyen a deteriorar la microcirculación de los glomé-

rulos y los túbulos renales [11]. Se ha demostrado que la inhibición de la aldosa reductasa tiene un efecto beneficioso sobre la microalbuminuria a corto plazo, pero no a largo [12].

La glucemia *per se* no puede ser la única causa determinante de la aparición de nefropatía, ya que sólo un tercio de los diabéticos la desarrollan. Puede implicarse también una predisposición genética [13]. Se ha descrito una conexión entre la historia familiar de hipertensión y la susceptibilidad para desarrollar nefropatía en los diabéticos [14]. Asimismo, parece existir una correlación entre el aumento de la actividad del contratransporte Na/Li en los hematíes de los pacientes con diabetes tipo I y la aparición de nefropatía [15].

Finalmente, en esta línea de la implicación genética, existen trabajos recientes sobre la influencia de los polimorfismos del gen del enzima de conversión de la angiotensina (ECA) o del gen de la angiotensina II en la respuesta renal al tratamiento con inhibidores del ECA (IECA) o con antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II). Se ha descrito que los pacientes con el polimorfismo D/D (deleción/deleción) del gen del ECA pueden presentar una mayor rapidez en la progresión de la nefropatía (quizás en relación con la existencia de una mayor concentración de la hormona) y pueden responder también mejor al efecto anti-proteinúrico de los IECA y ARA II [16], no tan sólo en los pacientes diabéticos, sino en pacientes con otras nefropatías, como la IgA [17]. Estos mecanismos enlazan con la teoría que habla de la presión intraglomerular como causa primera de la glomerulosclerosis.

Influencia de los factores de crecimiento

En los pacientes diabéticos existe una glicación no enzimática de la prorenina, que se degrada y no se convierte en renina activa [18], dando lugar a la disminución de angiotensina sistémica. Por otra parte, en los diabéticos se ha demostrado una disminución del número de receptores de angiotensina II en el glomérulo, lo que estimula la producción intrarrenal de angiotensina tisular, cuyo mecanismo no es paralelo con el sistema renina-angiotensina-aldosterona sistémico [19].

Se ha descrito también que en el diabético existe una diferente respuesta del esfínter posglomerular a la angiotensina II, en comparación con los individuos sanos. En los pacientes diabéticos existe una mayor sensibilidad de dicho esfínter a la angiotensina II [20], que provoca por tanto una mayor vasoconstricción y condiciona un aumento de la presión intraglomerular, lo cual puede contribuir a la nefrosclerosis. Este hecho, descrito por Brenner et al [21] en 1981, se conoce como 'teoría hemodinámica'.

Además, la angiotensina II es un factor de crecimiento [22] que aumenta el radio del capilar y produce hipertrofia del glomérulo y aumento de la presión en la pared del capilar glomerular; esto es extensivo también a los vasos extrarrenales [23]. Este aumento de tensión conduce a un incremento de producción de matriz mesangial por parte de las células mesangiales y de los túbulos, lo que conduce a una fibrosis intersticial [24]. Este efecto está mediado en parte por la liberación, por las células mesangiales, del factor transformador del crecimiento (TGF- β)

[25], de las proteínas de matriz y, quizá, del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. El TGF- β , a su vez, puede estimular el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), responsable directo de estas alteraciones [26].

De esto se deriva que el tratamiento con IECA o con ARA II puede tener un efecto protector, atendiendo a un doble mecanismo: el primero se basaría en la disminución de la vasoconstricción en la arteriola posglomerular, con la consiguiente reducción de la presión intraglomerular, y el segundo sería un efecto directo al variar la selectividad de la membrana y su permeabilidad [27] y evitar el paso de albúmina a través de la misma. Al parecer, este efecto es independiente del efecto hipotensor [28]. Se ha demostrado que la respuesta a los ARA II en el diabético es muy rápida. Incluso en el período de siete días se ha observado una importante disminución de la microalbuminuria tras el inicio del tratamiento con losartán [29]. También algunos trabajos sugieren que la suma de ambos fármacos—IECA y ARA II—puede tener un efecto sinérgico al precisarse menos dosis de ambos para frenar la progresión de la nefropatía [30].

Parece tan demostrado el efecto benéfico de estos agentes sobre la alteración renal que, en casos extremos en los que no es posible realizar determinaciones de proteinuria de forma seriada, algunos autores han llegado a aconsejar el tratamiento de todos los individuos diabéticos con pequeñas dosis de IECA o ARA II [31].

No obstante, el tratamiento con IECA o ARA II no protege totalmente el riñón en el paciente diabético o hipertenso, y

eso hace pensar que también desempeña un papel importante la endotelina, ya que la administración conjunta de inhibidores de la angiotensina y de la endotelina comporta una mayor protección renal [32].

Como consecuencia de todos estos procesos se produce una alteración del heparán sulfato con un cambio en la polaridad de la membrana glomerular, que normalmente tiene carga negativa, como la albúmina. Este cambio en la polaridad de la membrana permite el paso de la albúmina a su través, y este inicio de la albuminuria en cantidades escasas—microalbuminuria— será el inicio de la nefropatía diabética.

En las fases precoces, este proceso es reversible si se consiguen controlar las condiciones fisiopatológicas que lo han provocado, pero una vez estamos delante de la nefropatía ya establecida, en la que se inicia el proceso de esclerosis glomerular, las lesiones serán irreversibles y progresivas, como hemos comentado.

El paciente diabético puede ser también portador de nefropatías de otro origen y, por tanto, tiene mucha importancia el diagnóstico diferencial porque el pronóstico y el tratamiento pueden variar según los casos [33]. Si no existen datos que permitan diferenciar la presencia de nefropatía diabética de otras nefropatías, o bien existen datos contradictorios, se aconseja la realización de una biopsia renal [34].

Influencia de la hipertensión arterial

La HTA *per se* puede representar un factor de riesgo en la aparición y desarrollo de la nefropatía en los pacientes diabéti-

cos. Incluso en los pacientes diabéticos tipo I normoalbuminúricos parece existir una correlación entre los niveles de microalbuminuria y los de tensión arterial (TA) [35], y en los diabéticos tipo II, en los que la TA puede preceder a veces en varios años a la aparición de nefropatía —e incluso, en algunos casos, a la aparición de diabetes—, puede ser un factor predisponente para la aparición de proteinuria [36].

El control de la HTA con antihipertensivos tradicionales puede prevenir la aparición de microalbuminuria y mejorar la evolución de la nefropatía cuando ésta ya se ha establecido [37]. Parece que este efecto es mayor si tratamos con IECA o ARA II, ya que al efecto hipotensor se suma el efecto antiproliferativo del que hemos hablado anteriormente [38].

La presencia de HTA comporta no tan sólo un riesgo para la aparición de nefropatía, sino que es un factor importante que condiciona el aumento de riesgo cardiovascular en estos pacientes [39].

Consejos para la prevención del daño renal en el diabético

1. El primer objetivo es conseguir un buen control de la glicemia.
2. Es muy importante detectar de forma precoz la presencia de HTA y controlarla de manera adecuada, sobre todo en los pacientes diabéticos en los que existen antecedentes familiares de HTA.
3. Teniendo en cuenta que la proteinuria es un primer marcador de daño renal y que también puede ser un indicador de enfermedad cardiovascular, en el paciente diabético tipo II se aconseja controlar la microalbuminuria y la TA al menos cada seis meses desde el diagnóstico de la diabetes. En los diabéticos tipo I, estos controles se establecerán a partir de la pubertad o a partir de los cinco años de diagnóstico de la diabetes [40]. La literatura recoge todavía en la última década que existen diabéticos tipo II en los que no se ha controlado de forma sistemática la presencia de microalbuminuria [41].
4. Si se detectan estas alteraciones, debe descartarse otra nefropatía asociada o la estenosis de arteria renal.
5. Una vez descartadas ambas, debe iniciarse tratamiento con IECA o ARA II en dosis bajas, ajustándolas según la evolución de la proteinuria o el control de las cifras tensionales.
6. En caso de que no se consiga un control óptimo de las cifras tensionales, deben añadirse otros hipotensores como doxazosina, antagonistas del calcio, diuréticos o betabloqueadores selectivos, para evitar el riesgo de hipoglicemia.
7. Deben descartarse los factores genéticos predisponentes al desarrollo de nefropatía, como son los polimorfismos del gen del ECA o de la angiotensina II, que ayudarán a detectar los grupos de riesgo.
8. La medición de factores de crecimiento como el TGF- β o el procolágeno pueden contribuir a controlar la evolución de la enfermedad renal y permitir valorar la respuesta a los distintos tratamientos antiproliferativos.

Bibliografía

1. US Renal Data System. USRDS 1999 Annual Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; 1999.
2. Registre de malalts renals de Catalunya. Informe estadístic 1998. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2000. p. 15.
3. González MT, Castell C, Esmatjes E, Tresserras R, De Lara N, Lloveras G. Insuficiencia renal secundaria a nefropatía diabética. Revisión de las características de los pacientes diabéticos que iniciaron diálisis en Cataluña en 1994. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 8-12.
4. Ceol M, Nerlich A, Baggio B, et al. Increased glomerular collagen IV expression and deposition in long term diabetics rats is prevented by chronic glycosaminoglycan treatment. *Lab Invest* 1996; 74: 484-95.
5. Del Prete D, Anglani F, Forino M, et al. Down regulation of glomerular matrix metalloproteinase 2 gene in human NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 1449-54.
6. Kim Y, Kleppel MM, Butkowski R, Mauer SM, Wieslander JA, Micheal AF. Differential expression of basement membrane collagen chains in diabetic nephropathy. *Am J Pathol* 1991; 138: 413-20.
7. Danne T, Spiro MJ, Spiro RG. Effect of high glucose on type IV collagen production by cultured glomerular epithelial, endothelial, and mesangial cells. *Diabetes* 1993; 42: 170-7.
8. Leehey DJ, Song RH, Alavi N, Singh AK. Decreased degradative enzymes in mesangial cells cultured in high glucose media. *Diabetes* 1995; 44: 929-35.
9. Mitsuhashi T, Nakayama H, Ithoh T, et al. Immunohistochemical detection of advanced glycation end products in renal cortex from STZ induced diabetic rats. *Diabetes* 1993; 42: 826-32.
10. Soulis T, Cooper ME, Sastra S, et al. Relative contributions of advanced glycation and nitric oxide synthase inhibition to aminoguanidine mediated renoprotection in diabetic rats. *Diabetologia* 1997; 40: 1141-51.
11. Dunlop M. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58 (Suppl 77): S3-12.
12. Chang WP, Dimitriadis E, Allen T, Dunlop ME, Cooper ME, Larkins RG. The effect of aldose reductase inhibitors on glomerular prostaglandin production and urinary albumin excretion in experimental diabetes. *Diabetologia* 1991; 34: 225-31.
13. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence of genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1161-5.
14. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *BMJ* 1987; 95: 515-7.
15. Walker JD, Tario T, Viberti GC. Sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin dependent diabetes and nephropathy and their parents. *BMJ* 1987; 301: 635-8.
16. Van Essen GG, Rensma PL, De Zeeuw D. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and renoprotective therapy. *Lancet* 1996; 347: 94.
17. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T. Role of the deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1995; 96: 2162.
18. Amemiya S, Ishihara T, Higashida K, Kusano S, Ohyama K, Kato K. Altered synthesis of renin in patients with insulin-dependent diabetes: plasma prorenin as a marker predicting the evolution of nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 115-22.
19. Ballerman BJ, Skorecki KL, Brenner BM. Reduced glomerular angiotensin II receptor density in early untreated diabetes mellitus in the rat. *Am J Physiol* 1984; 247: F110-6.
20. Drury PL. Increased vasopressor responsiveness to angiotensin II in type I diabetic patients without complications. *Diabetologia* 1984; 27: 174-9.
21. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 1981; 19: 410-5.
22. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a real growth factor. *JASN* 1993; 3: 1351.
23. Deckert T, Felt-Rasmussen B, Borch-Johnson K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-26.
24. Lee LK, Meyer TW, Pollock AS, Lovett DH. Endothelial injury initiates glomerular sclerosis in the rat remnant kidney. *J Clin Invest* 1995; 96: 953.
25. Kagami S, Border W, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix synthesis through induction of transforming growth factor beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 2431.
26. Pertovaara L, Kaipainen A, Mustonen T, et al. Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor beta

- in fibroblast and epithelial cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 6271-4.
27. Maschio G, Marcantoni C. Angiotensin converting enzyme inhibitors in nondiabetic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypert* 1998; 7: 253-7.
 28. Wolf G, Ziyadeh FN. The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: emphasis on non hemodynamic mechanisms. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 153-63.
 29. Buter H, Navis G, Dullaart RPF, De Zeeuw D, De Jong PE. Time course of the antiproteinuric and renal hemodynamic responses to losartan in microalbuminuric IDDM. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 771-5.
 30. Wilkinson-Berka JL, Gibbs NJ, Cooper ME, Skinner SL, Kelly DJ. Renoprotective and antihypertensive effects of combined valsartan and perindopril in progressive diabetic nephropathy in the transgenic (mRen-2) 27 rat. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 1343-9.
 31. Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Int Med* 1999; 131: 660-7.
 32. Benigni A, Corna D, Maffi R. Renoprotective effect of contemporary blocking of angiotensin II and endothelin 1 in rats with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: 353.
 33. Ruggenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type II diabetes mellitus. *JASN* 1998; 9: 2157-69.
 34. Cordonnier DJ. Glomerular involvement in type 2 diabetes: is it all diabetic glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transpl* 1996; 31: 936-8.
 35. Poulsen PL, Ebbeløj E, Hansen KW, Mogensen CE. High normo or low microalbuminuria: basis for intervention in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl 63): S15-8.
 36. Nelson RG, Pettitt DJ, Baird HR, Charles MA, Liu QZ, Bennet PH, et al. Prediabetic blood pressure predicts urinary albumin secretion after the onset of type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia* 1993; 36: 998-1001.
 37. Gambardella S, Frontoni S, Felici MG, Spallone V, Gargiulo D, Morano S, et al. Efficacy of antihypertensive treatment with indapamide in patients with non-insulin diabetes and persistent microalbuminuria. *Am J Cardiol* 1990; 65: H46-50.
 38. Björk S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H, Aurell M. Beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *BMJ* 1986; 293: 471-4.
 39. Luño J, García de Vinuesa S, Gómez-Camperderá F, Lorenzo I, Valderrábano F. Effects of antihypertensive therapy on progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54 (Suppl 68): S112-9.
 40. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24 (Suppl 1): S69-72.
 41. Esmatges E, Castell C, González T, Tresserras R, Lloveras G, The Catalan Diabetic Nephropathy Study Group. Epidemiology of renal involvement in type II diabetes (NIDDM) in Catalonia. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 32: 157-63.

DAÑO RENAL EN EL DIABÉTICO

Resumen. La diabetes es una enfermedad cuya incidencia va en aumento en los países civilizados, sobre todo a expensas de la diabetes tipo II. El paciente diabético tiene el doble de posibilidades de llegar al estadio de insuficiencia renal terminal que el no diabético. Es por ello que la prevención de la aparición de nefropatía y el control precoz de su evolución, si aparece, constituye uno de los objetivos primordiales del nefrólogo. Entre los principales factores que influyen en la aparición de la nefropatía deben destacarse: el efecto de la sobrecarga de glucosa, la acción de los factores de crecimiento y la influencia de la hipertensión arterial. La sobrecarga de glucosa produce un aumento de la carga filtrada que conduce a la glomerulosclerosis, y daño endotelial a través de sus productos de degradación. El sistema renina-angiotensina-aldosterona actúa como factor de crecimiento mesangial, que estimula a su vez otros factores, como el factor de crecimiento del endotelio vascular, el cual conduce a la esclerosis. La hipertensión arterial constituye el tercer factor de riesgo vascular en el origen de la nefropatía, pero también aumenta el riesgo de aterosclerosis y de miocardiopatía hipertensiva e incrementa, en consecuencia, el riesgo cardiovascular del paciente diabético. Si añadimos un condicionante genético que marcará a los pacientes con mayor riesgo cardiovascular, todo ello hace prever que el control precoz y el conocimiento de los factores de riesgo puede ser útil para evitar no tan sólo la aparición, sino también la evolución de la nefropatía. [*SEDYT* 2003; 24: 1-8]

Palabras clave. Diabetes. Factores de crecimiento. Sobrecarga de glucosa.