

Diabetes y enfermedad renal: es hora de actuar

La misión de la Federación Internacional de Diabetes es trabajar con nuestras asociaciones miembro para mejorar la vida de las personas con diabetes.



Federación Internacional de Diabetes

El objetivo de la Sociedad Internacional de Nefrología es el avance mundial de la educación, la ciencia y la atención al paciente de nefrología.



© **Federación Internacional de Diabetes, 2003**

No está permitida la reproducción o transmisión de esta publicación en modo o medio alguno sin permiso previo por escrito de la Oficina Ejecutiva de la Federación Internacional de Diabetes.

Puede obtener ésta y otras publicaciones de la Federación Internacional de Diabetes escribiendo a:

Federación Internacional de Diabetes

Avenue Emile De Mot, 19

B-1000 Bruselas

Bélgica

Tel: +32-2-5385511

Fax: +32-2-5385114

info@idf.org

www.idf.org

Las publicaciones de la FID también pueden adquirirse en nuestra librería online: www.idf.org/bookshop

Para más información sobre los riñones, póngase en contacto con la Sociedad Internacional de Nefrología:

Sociedad Internacional de Nefrología

Avenue des Gaulois, 7

B-1040 Bruselas

Bélgica

Tel: +32-2-7431546

Fax: +32-2-7431550

info@isn-online.org

www.isn-online.org

ISBN: 2-930229-33-0

Agradecimientos



La Federación Internacional de Diabetes y la Sociedad Internacional de Nefrología quisieran expresar su agradecimiento a Roche Diagnostics por su generoso apoyo al hacer posible la publicación de *Diabetes y enfermedad renal: es hora de actuar*.



La Federación Internacional de Diabetes y la Sociedad Internacional de Nefrología agradecen la colaboración de los miembros del Comité de Redacción de Diabetes y Enfermedad Renal:

Robert C Atkins (copresidente)
Sally Marshall (copresidenta)
George Alberti
Ralf Dikow
Nigishi Hotta
Jean-Claude Mbanya
Giuseppe Remuzzi
Eberhard Ritz
Arrigo Schieppati

Coordinadora de redacción y del proyecto: Victoria Rugg
Traducción: Judith Facio Navarro

Índice

Prefacio	7
Introducción	9
Capítulo 1: Diabetes	11
Clasificación	11
Factores de riesgo	12
Dimensiones del problema	12
Perspectivas futuras	14
Capítulo 2: El riñón	15
¿Qué es la nefropatía diabética?	15
Síntomas de la nefropatía diabética	16
Fases de la nefropatía diabética	18
¿Qué sucede dentro del riñón?	18
Desarrollo en el tiempo de la nefropatía diabética	20
Relación entre nefropatía diabética y enfermedades cardiovasculares	20
¿Cómo es de común la nefropatía diabética?	21
Capítulo 3: Evaluar la función renal en una persona con diabetes	25
Exámenes anuales para detectar la nefropatía diabética	25
Evaluación más detallada de la función renal	26
Capítulo 4: Factores de riesgo de nefropatía diabética	31
¿Qué es un factor de riesgo?	31
Duración de la diabetes	31
Factores familiares y genéticos	32
Hiperglucemia	33
Hipertensión	33
Dislipidemia	34
Proteinuria	35
Tabaquismo	36
Nefropatía y otras complicaciones	36
Enfermedades cardiovasculares	37
Retinopatía	37
Neuropatía	38

Capítulo 5: Prevención y tratamiento de la nefropatía diabética	39
Control glucémico	39
Control de la tensión arterial	40
Elección del medicamento	40
Combinación de medicamentos antihipertensivos	43
Tensión arterial ideal	43
Tratamiento de la dislipidemia	43
Restricción de proteína en la dieta	44
Dejar de fumar	44
Recomendaciones	44
Capítulo 6: Tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal en personas con diabetes	47
Problemas de control de la insuficiencia renal crónica terminal en personas con diabetes	47
Inicio de la terapia de reemplazo renal	49
Los costes del tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal	54
Conclusión: el camino a seguir	55
Prevención	55
Tratamiento	55
Educación / Concienciación	56
Investigación	56
Conclusión	56
Anexo 1: Estudios sobre diabetes y enfermedad renal	57
Glosario	61
Bibliografía	69

PREFACIO

Es hora de actuar

El mundo se enfrenta a una enorme epidemia. Hoy día la diabetes y sus complicaciones son asesinas en masa, no sólo en el mundo desarrollado, sino también en países en vías de desarrollo. Una persona con diabetes necesita una enorme cantidad de recursos médicos, que requiere cuatro veces la atención y los costes de alguien que no tiene diabetes. Los costes del tratamiento de la diabetes se han duplicado durante la última década, mientras que el número de personas con diabetes continúa en escalada.

Una de las principales complicaciones diabéticas es la enfermedad renal. La desarrolla alrededor de un tercio de las personas con diabetes, ya sea tipo 1 o diabetes tipo 2, y aumenta enormemente la morbilidad, la mortalidad y los costes por tratamiento. Es extremadamente importante atraer la atención sobre las consecuencias de la diabetes y la enfermedad renal, promover la detección y la evaluación precoces, e intentar prevenir lo que es básicamente una enfermedad evitable.

Es, por lo tanto, hora de actuar. Es hora de que las personas entiendan y realicen cambios en su dieta y en su estilo de vida para prevenir los efectos negativos de la diabetes; hora de que los trabajadores sanitarios diagnostiquen y controlen a las personas con diabetes y sus complicaciones, y hora de que quienes proporcionan atención sanitaria reconozcan el problema y atajen lo que es en potencia la mayor epidemia de la historia.

Para destacar las dimensiones del problema, «Diabetes y enfermedad renal» es el tema elegido para el Día Mundial de la Diabetes del presente año. Por lo tanto, la Federación Internacional de Diabetes y la Sociedad Internacional de Nefrología han unido sus fuerzas para atraer la atención sobre un problema de implicaciones médicas y económicas tales que afecta a todos los países de todos los rincones del mundo.

Existe la urgente necesidad de promover la acción en beneficio de las personas con diabetes y de quienes puede que la desarrollen en el futuro. Animamos a todo el mundo a que participe a todos los niveles.



Profesor Robert C Atkins
Presidente
Sociedad Internacional de Nefrología



Profesor Sir George Alberti
Presidente
Federación Internacional de Diabetes

Introducción

Diabetes y enfermedad renal: es hora de actuar es un informe actualizado sobre una de las complicaciones diabéticas a largo plazo con más prevalencia y más caras, la nefropatía diabética (enfermedad renal diabética). Los objetivos de esta publicación son aumentar la concienciación sobre la nefropatía diabética y recomendar vías de acción para prevenir o retrasar esta complicación diabética.

¿A quién va dirigida?

Esta publicación pretende informar a quienes ostentan el poder de toma de decisiones en el ámbito de la sanidad acerca de la enorme carga que supone la nefropatía diabética sobre la salud pública y apuntar hacia la posibilidad y la urgente necesidad de prevención. Animamos desde aquí a las asociaciones miembro de la FID a que utilicen este libro con el fin de ejercer presión política sobre sus gobiernos para que inviertan en estrategias para la prevención y el retraso de esta complicación. *Diabetes y enfermedad renal: es hora de actuar* también se puede utilizar como herramienta de sensibilización destinada a los profesionales sanitarios acerca de la necesidad de un control agresivo de todos los factores de riesgo de nefropatía diabética, de examinar a los pacientes con el fin de identificar la enfermedad en sus etapas iniciales y de un control adecuado que retrase el progreso de la enfermedad hacia la **insuficiencia renal** crónica terminal, etapa en la que será necesaria la diálisis o el transplante. Esta publicación también es una fuente de información básica para las campañas de concienciación pública de las asociaciones miembro (ya que el tema central del Día Mundial de la Diabetes en 2003 es la diabetes y el riñón).

Finalmente, cualquiera que esté interesado en aprender más acerca de los efectos de la diabetes sobre el riñón puede consultar esta publicación.

Resumen de los capítulos

El capítulo 1 nos describe el panorama, dándonos información básica sobre la diabetes, su clasificación, los factores de riesgo y la **prevalencia** en todo el mundo.

El capítulo 2 define la nefropatía diabética y nos cuenta cómo se desarrolla a lo largo de varios años. Se describen los efectos de la insuficiencia renal crónica terminal, así como el estrecho vínculo entre la nefropatía diabética y las enfermedades cardiovasculares y el resto de las complicaciones diabéticas a largo plazo.

El capítulo 3 nos habla de cómo diagnosticar la nefropatía diabética. Nos ofrece un plan sanitario que examine a todo el que tenga diabetes con el fin de detectar cualquier indicio de enfermedad renal y en donde se realicen investigaciones más detalladas a las personas que muestren los primeros cambios.

El capítulo 4 examina los factores de riesgo de nefropatía diabética.

El capítulo 5 describe cómo los factores de riesgo de nefropatía diabética pueden controlarse para prevenir el desarrollo de la enfermedad renal o para ralentizar su progreso hacia su fase terminal.

El capítulo 6 revisa las posibilidades de tratamiento de la nefropatía diabética terminal.

Glosario Los lectores que no estén familiarizados con la terminología médica

pueden servirse del glosario. Los términos incluidos en el glosario van impresos en negrita cuando aparecen en el texto por primera vez.

Anexo Los estudios sobre nefropatía diabética que citamos en el texto se explican más detalladamente.

Bibliografía Las investigaciones sobre las que se basa *Diabetes y enfermedad renal: es hora de actuar* están documentadas en la bibliografía.

La **diabetes mellitus** es una afección crónica que surge cuando el **páncreas** no produce la suficiente **insulina**, o cuando el organismo no puede utilizar eficazmente la insulina que produce. La insuficiente secreción o acción de la insulina, unidas o por separado, generan un aumento de los niveles de **glucosa** en la sangre y otros cambios metabólicos que, si no se controlan, pueden producir graves complicaciones. Las más importantes de estas complicaciones son la **nefropatía** (que afecta a los riñones), la **retinopatía** (que afecta a los ojos), la **neuropatía** (que afecta a los nervios) y las **enfermedades cardiovasculares** (que afectan al **sistema circulatorio**).

Clasificación

Un problema a lo largo de los años ha sido la clasificación de la diabetes en distintas categorías. Recientemente, un comité experto de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha dividido la diabetes en 4 tipos principales.

La que solía denominarse antiguamente diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) se conoce hoy día como **diabetes tipo 1** bajo esta nueva clasificación, y la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) se conoce ahora como **diabetes tipo 2**.

Los grados inferiores de niveles anormales de glucosa también se reconocen. Entre estos se encuentra la **alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG)** y la **alteración de la glucemia en ayunas (AGA)**. La ATG muestra unos niveles de glucosa superiores a lo normal, pero por debajo del nivel de alguien que tiene diabetes. La AGA muestra unos niveles más altos de glucosa en ayunas. La ATG se

Tabla 1-1

Los cuatro tipos principales de diabetes

1 diabetes tipo 1	Se necesita insulina para sobrevivir debido a la falta de producción de la misma por parte del organismo como resultado de la destrucción de las células beta.
2 diabetes tipo 2	Se caracteriza por un trastorno tanto de la acción como de la secreción de la insulina, cualquiera de los cuales puede predominar, estando normalmente ambos presentes. Suele controlarse mediante dieta, ejercicio y agentes orales hipoglucemiantes . Podría ser necesario utilizar insulina para el control metabólico.
3 Otros tipos concretos de diabetes	Otros tipos de diabetes de causa conocida: defectos genéticos del funcionamiento de las células beta o de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas, otros trastornos hormonales o trastornos inducidos por la medicación.
4 Diabetes gestacional	Diabetes que aparece por primera vez durante el embarazo.

considera hoy día más bien como una categoría de riesgo que como un tipo de diabetes, y la AGA representa un riesgo de entre un 25% y un 50% de desarrollar diabetes en los siguientes 10 años. Sin embargo, ambas se pueden reducir ante las intervenciones en el estilo de vida.

El otro resultado principal de la nueva clasificación es el síndrome metabólico. Éste se refiere a la simultaneidad de diabetes tipo 2 o ATG y otros factores importantes de riesgo como son la **obesidad**, los niveles anormales de lípidos (**dislipidemia**), la **tensión arterial alta (hipertensión)**, la resistencia a la insulina y un ligero aumento de la excreción de proteína en la orina (**microalbuminuria**).

Factores de riesgo

No se han identificado aún factores de riesgo definitivos en la diabetes tipo 1. Sin embargo, se conocen los factores de riesgo de la diabetes tipo 2.

Factores de riesgo de diabetes tipo 2

- Edad
- Etnia
- Antecedentes familiares
- Obesidad
- Inactividad física
- Dieta occidentalizada

Dimensiones del problema

La diabetes se está convirtiendo con rapidez en una epidemia mundial.

En la actualidad hay más de 177 millones de personas con diabetes en todo el mundo. La OMS calcula que esta cifra ascenderá para alcanzar los 300 millones para el año 2025.

Dato

En la actualidad hay más de 177 millones de personas con diabetes en todo el mundo. La OMS calcula que esta cifra aumentará hasta sobrepasar los 300 millones para 2025. La diabetes es la cuarta causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados. La

diabetes, tanto la de tipo 1 como la de tipo 2, se está extendiendo rápidamente por todo el mundo. La diabetes tipo 1 representa menos del 10% del total y es un problema especialmente entre los jóvenes noreuropeos.

Tabla 1-2

Prevalencia de diabetes en la actualidad y estimación para 2025

Prevalencia estimada de diabetes (%)		
	2003	2025
Emiratos Árabes Unidos	20,1	24,5
Cuba	13,2	17,3
República Popular China, Macau	8,2	12,9
República Popular China, Hong Kong	8,8	12,8
Alemania	10,2	11,9
República Checa	9,5	11,7
República de Bielorrusia	6,9	10,7
EEUU	8,0	9,3
Nueva Zelanda	7,6	9,0
Dinamarca	6,9	8,3
Japón	6,9	7,9
Francia	6,2	7,3
Argelia	4,1	5,5
Camerún	0,8	1,2

Fuente: *Diabetes Atlas, Segunda edición, Federación Internacional de Diabetes 2003*

Deberíamos destacar que la diabetes tipo 1 puede darse a cualquier edad, y que hay tantas personas en el mundo con diabetes tipo 1 con más de 20 años como con menos. La diabetes tipo 2, que representa alrededor del 90% del total de casos de diabetes, es la que está registrando un mayor crecimiento, particularmente en los países que se están desarrollando rápidamente.

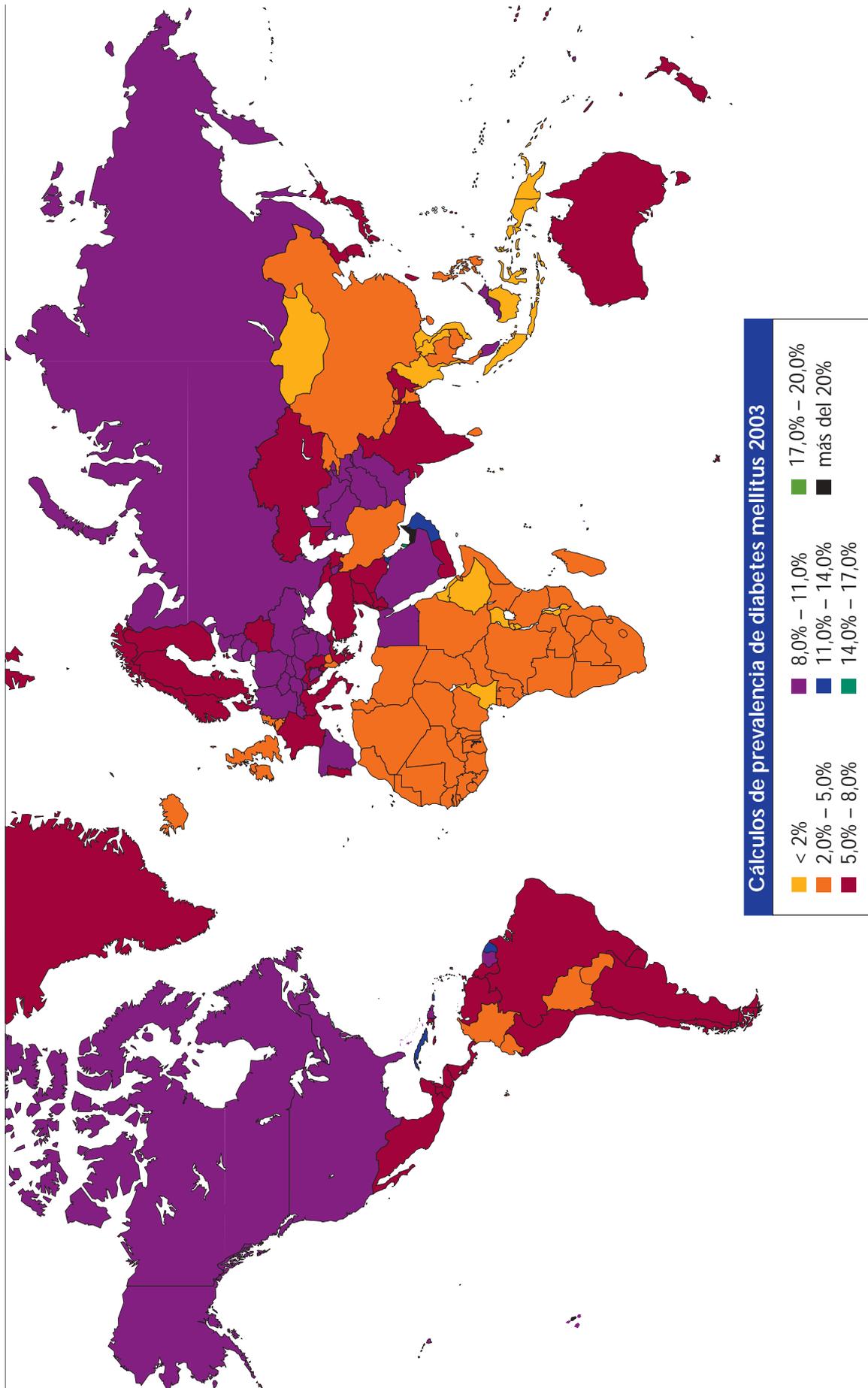
La diabetes es la cuarta causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados.

Dato

Ninguna parte del mundo se libra de la diabetes. La tabla 1-2 muestra una selección de países de todo el mundo y su prevalencia de diabetes ahora y en 2025.

Además de estos alarmantes aumentos absolutos de las cifras, también hay una tendencia negativa al afectar la enfermedad a grupos cada vez más jóvenes. En los países desarrollados, el aumento más marcado afecta a las personas de más de 65 años de edad,

Diabetes y enfermedad renal: es hora de actuar



Fuente: Diabetes Atlas, Federación Internacional de Diabetes

mientras que en los países en vías de desarrollo la mayoría de los nuevos casos están apareciendo en personas de entre 44 y 65 años. La diabetes tipo 2 está hoy también emergiendo en todas partes del mundo en niños y adolescentes a un ritmo alarmante, aumentando con ello la amenaza de aparición de complicaciones a una edad más temprana.

Perspectivas futuras

Aunque no hay pruebas de que la diabetes tipo 1 se pueda prevenir, está claro que existen maneras de ayudar a prevenir la diabetes tipo 2. A menos que hoy tomemos las medidas

A menos que hagamos algo por detener la avalancha de diabetes tipo 2, el panorama sanitario mundial se ve muy turbio.

Dato

necesarias para detener la avalancha de diabetes tipo 2, las perspectivas sanitarias del planeta se ven bastante oscuras. Las devastadoras complicaciones diabéticas como la retinopatía, la nefropatía y las enfermedades

cardiovasculares están imponiendo una enorme carga sobre los servicios sanitarios nacionales. Se calcula que la diabetes representa entre un 5 y un 10% del presupuesto sanitario de una nación.

Estudios de China, Tanzania, Finlandia y Suecia han demostrado que el cambio de estilo de vida puede ralentizar el desarrollo de diabetes

Se calcula que la diabetes representa entre el 5 y el 10% del presupuesto sanitario de una nación.

Dato

en grupos de alto riesgo. Perder peso, comer de manera saludable y realizar ejercicio con regularidad, todo ello ha demostrado ser ayuda en la prevención de la diabetes tipo 2. La epidemia de

diabetes tipo 2 PUEDE prevenirse, pero necesita de un alto grado de dedicación y compromiso a escala mundial. Invertir en prevención, particularmente en la detección

precoz, con el fin de evitar la aparición de complicaciones diabéticas, puede reducir de modo importante los costes económicos y humanos de la diabetes.

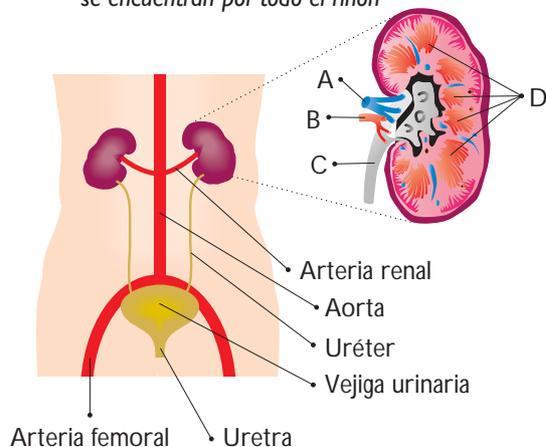
Es necesario transmitir el mensaje alto y claro de que la diabetes tipo 2 es una enfermedad que se está extendiendo con rapidez pero que un cambio de estilo de vida puede ayudar a prevenirla. Digamos simplemente: «Hay que comer menos y caminar más».

Los dos riñones están ubicados en la parte dorsal del cuerpo, su parte superior queda detrás de las costillas inferiores. Cada riñón es aproximadamente del tamaño de un puño y pesa unos 150g. Los riñones son unos órganos internos fundamentales. Su función principal es retirar los productos de desecho del organismo. Cada riñón está formado por millones de pequeñas unidades de filtrado denominadas **glomérulos**. Cuando la sangre pasa por el riñón, los glomérulos la filtran y separan los nutrientes de la comida y la bebida digerida que el organismo no puede utilizar. Expulsan estos desechos en forma de orina. Un conducto denominado uréter transporta la orina, que fluye descendiendo desde cada uno de los riñones hacia la vejiga urinaria. Desde la vejiga la orina sale del organismo a través de otro conducto denominado uretra.

Figura 2-1

Los riñones como parte del organismo

- A. Vena: la sangre limpia sale del riñón
- B. Arteria: la sangre y los desechos entran al riñón
- C. Uréter: los fluidos de desecho salen en la orina
- D. Glomérulos de Malpigio: pequeños filtros que se encuentran por todo el riñón



Adaptado de: Australian Kidney Foundation

Los riñones también producen y regulan importantes **hormonas**, o mensajeros químicos:

- La **eritropoyetina**, que estimula a la médula ósea para que produzca glóbulos rojos
- La **renina**, que participa en el control de la tensión arterial
- La **Vitamina D**, que controla la absorción del calcio desde el intestino y que ayuda a que se fortalezcan los huesos.

Cuando los riñones se dañan, no pueden limpiar la sangre adecuadamente, y los desechos y los fluidos se acumulan. Esto puede producir una insuficiencia renal, la cual suele desencadenar **anemia**, hipertensión y debilidad ósea.

¿Qué es la nefropatía diabética?

La nefropatía diabética (término que a menudo se alterna con el de «enfermedad renal

Tabla 2-1

¿Qué es la nefropatía diabética?

Los síntomas de nefropatía diabética son:

- El aumento de excreción de albúmina y proteína en la orina
- El aumento de la tensión arterial
- El descenso de la función renal.

Va unida a:

- Un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares
- Un mayor riesgo de enfermedad del ojo diabético (retinopatía)
- Un mayor riesgo de lesiones nerviosas diabéticas (neuropatía)

diabética») es una enfermedad renal crónica y progresiva que se desarrolla en aproximadamente un tercio de todas las personas con diabetes.

La nefropatía diabética se caracteriza por un aumento de la cantidad de proteína albúmina en la orina, un aumento de la tensión arterial y el fallo de la función renal. Evoluciona a lo largo de muchos años tras el diagnóstico de la diabetes, y la insuficiencia renal suele darse a los 20 ó 30 años de tener diabetes. Las personas con nefropatía diabética también corren un riesgo mucho mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular y el resto de las complicaciones diabéticas. El desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal tiene un importante impacto sobre el individuo, que necesitará un **transplante** de riñón o un tratamiento de **diálisis**, todo esto unido a otros problemas médicos. El coste para la sociedad es enorme, ya que tanto el transplante como la diálisis son extremadamente caros. Aproximadamente un 25% de las personas con diabetes tipo 1 desarrollan insuficiencia renal. En personas de origen caucásico con diabetes tipo 2, el 5-10% llegan a desarrollar una insuficiencia renal crónica terminal, mientras que entre las poblaciones no caucásicas la proporción es mayor.

Síntomas de la nefropatía diabética

Aumento de la excreción de albúmina y proteína en la orina

Las personas con diabetes que desarrollan nefropatía no tienen ningún síntoma hasta que la enfermedad está muy avanzada. El primer síntoma de nefropatía es la excreción de cantidades ligeramente superiores de proteína albúmina en la orina (microalbuminuria). La microalbuminuria tan sólo puede detectarse mediante unos exámenes específicos de albúmina. En esta fase de la enfermedad, se excretan de 20 a 200 mg de albúmina por litro de orina al día. Sin un tratamiento específico, la cantidad de albúmina de la orina irá

aumentando gradualmente hasta llegar a cantidades bastante grandes.

En este momento, se suman otras proteínas a la albúmina, que aparecen en la orina y que se pueden medir mediante análisis convencionales de orina, ya sea mediante la inmersión de una tira o en el laboratorio.

Cuando la excreción de proteína en la orina se vuelve lo

suficientemente importante (más de 200 mg/l de albúmina y más de 500 mg/l de proteína total) se denomina **proteínuria**. Con el tiempo, el nivel de proteína en la orina aumenta aún más, a veces hasta alcanzar cantidades masivas, que superan los 2,5 g/día. Si se pierden grandes cantidades de proteína en la orina, el nivel de proteína de la sangre podría descender por debajo de lo normal y las personas podrían desarrollar inflamación de los tobillos (edema periférico) y otros problemas de equilibrio de fluidos. El nivel de albúmina y de otras proteínas en la orina varía mucho de un día a otro y podría aumentar temporalmente si hay otras enfermedades graves presentes, o si el control de la glucosa en sangre se deteriora de manera aguda. Son estas personas, en las que los niveles de albúmina en la orina aumentan continuamente, quienes tarde o temprano desarrollarán una **insuficiencia renal crónica terminal**.

Aumentar la tensión arterial

El lento aumento de la cantidad de albúmina en la orina va acompañado por un aumento gradual de la tensión arterial. En general, las personas con hipertensión tienen más probabilidades de desarrollar enfermedad renal que las personas con una tensión arterial normal. Sin embargo, en la diabetes tipo 1 es probable que la tensión arterial sea normal durante el diagnóstico, mientras que la hipertensión es común en el diagnóstico de diabetes tipo 2. Los estudios han sugerido que hay un aumento de la tensión arterial en las

Las personas con hipertensión tienen más probabilidades de desarrollar enfermedad renal que las personas con una tensión arterial normal.

Dato

personas que desarrollan nefropatía, ya sea al mismo tiempo que aparece la microalbuminuria o poco tiempo después. El aumento de la tensión arterial es muy pequeño al principio y podría detectarse si se mide la tensión arterial continuamente a lo largo de un período de 24 horas. En individuos sanos, la tensión arterial normalmente desciende durante la noche. En las etapas iniciales de la nefropatía diabética, el primer síntoma de

aumento de la tensión arterial podría ser que ésta deje de descender por la noche. [Ver figura 3-3 de la página 29]

La tensión arterial desciende lentamente al mismo tiempo que aumenta el nivel de

Las personas con diabetes que desarrollan nefropatía no tienen ningún síntoma hasta que la enfermedad está muy avanzada.

Dato

microalbuminuria, de modo que, sin un tratamiento casi todos los individuos tendrán hipertensión en el momento en que tengan proteinuria. Incluso los pequeños aumentos iniciales de la tensión arterial son muy importantes, ya que hay sólidas pruebas de que cualquier aumento de la tensión arterial hace que una persona tenga más probabilidades de desarrollar enfermedad renal y acelera los procesos de la enfermedad.

Declive de la función renal

La función de filtrado renal no empieza normalmente a descender hasta que la cantidad de albúmina de la orina es bastante alta, ya sea hacia el extremo superior de la escala de microalbuminuria o proteinuria. De hecho, en la fase inicial de microalbuminuria, la función renal podría ser la normal. Una vez que la función de filtrado comienza a fallar, desciende a un ritmo constante en cualquier individuo, aunque el ritmo varía de una persona a otra. Tarde o temprano, la excreción de productos de desecho y toxinas es tan pobre que se desarrollan síntomas de insuficiencia renal. Estos son malestar general, debilidad, inflamación de los tobillos, sensación de falta de aire, pérdida de apetito (anorexia), pérdida de peso, náuseas y vómitos. Se necesita un tratamiento en forma de terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante). Ya que falla la función de filtrado renal, los riñones tampoco son capaces de producir otras sustancias químicas necesarias para la salud, tales como la vitamina D y la eritropoyetina. Ante la ausencia de suficiente vitamina D, se desarrolla una enfermedad ósea que va unida a la insuficiencia renal (osteodistrofia renal) y necesita un tratamiento específico. La eritropoyetina es una sustancia química que se produce en el riñón y estimula a la médula ósea para que fabrique

Tabla 2-2

Fases de desarrollo de la nefropatía diabética

Fase	Tiempo desde el diagnóstico de diabetes	Función
Normal	0-15 años	<ul style="list-style-type: none"> Excreción normal de proteína en la orina Tensión arterial normal Función renal normal o alta
Enfermedad renal inicial	5-15 años	<ul style="list-style-type: none"> Microalbuminuria Ligero aumento de la tensión arterial Función renal normal
Proteinuria	10-20 años	<ul style="list-style-type: none"> Niveles altos de proteína en la orina Hipertensión Fallo de la función renal
Enfermedad terminal	15-30 años	<ul style="list-style-type: none"> Nivel muy alto de proteína en la orina Tensión arterial muy alta Insuficiencia renal

glóbulos rojos. Al fallar el riñón, también son insuficientes los niveles de eritropoyetina, la médula ósea no funciona adecuadamente y se puede desencadenar una anemia. La anemia podría producir una **insuficiencia cardíaca**. La situación se puede corregir mediante un tratamiento de inyecciones de eritropoyetina.

Fases de la nefropatía diabética

Se puede considerar que el desarrollo de nefropatía diabética se realiza en varias fases. En los años iniciales que siguen al diagnóstico de diabetes, la excreción de albúmina en la orina, la tensión arterial y la función renal son normales. La mayoría de las personas permanecerá en esta fase. En la fase inicial de la enfermedad renal, la excreción de albúmina en la orina aumenta dentro del ámbito microalbuminúrico y la tensión arterial aumenta ligeramente. La función de filtrado renal es normal. En la fase proteinúrica, la

excreción de albúmina y proteína en la orina es alta, la tensión arterial es alta en la mayoría de las personas y la función de filtrado renal comienza a fallar. En las fases avanzadas o cuando hay insuficiencia renal terminal, la excreción de proteína en la orina puede ser extremadamente alta, la tensión arterial puede verse seriamente elevada y el filtrado renal puede ser insuficiente.

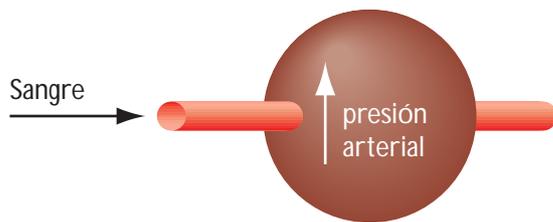
¿Qué sucede dentro del riñón?

Varios cambios tienen lugar dentro del riñón que están tras el desarrollo de nefropatía diabética. La presión existente dentro del glomérulo de Malpighio (unidades de filtrado

Figura 2-2

Cambios de presión dentro del filtro del riñón (glomérulo) en la nefropatía diabética. En la diabetes, las arterias que van hasta los filtros se dilatan y por lo tanto exponen al filtro a una mayor tensión arterial, causando lesiones en el riñón.

Glomérulo normal



Glomérulo en la nefropatía diabética

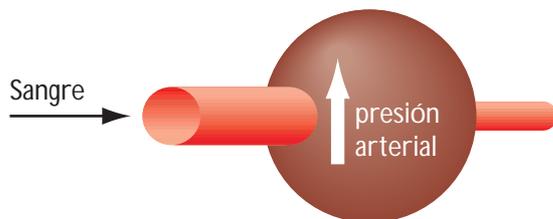
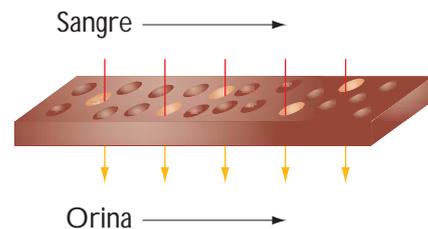


Figura 2-3

El diagrama superior representa el filtro normal del riñón (la membrana basal). Los círculos sólidos son los elementos químicos de carga negativa y los círculos abiertos son los poros o canales a través de los cuales pasan las proteínas desde la sangre hacia la orina. El diagrama inferior muestra el filtro del riñón en la nefropatía diabética. La membrana es mucho más gruesa de lo normal, los canales son mucho más grandes y hay menos carga negativa. Por lo tanto, más proteínas pasan a través de la membrana desde la sangre hacia la orina.

Filtro renal sano



Filtro renal en la nefropatía diabética

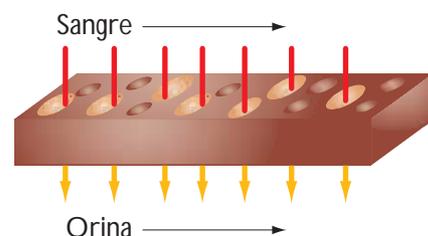
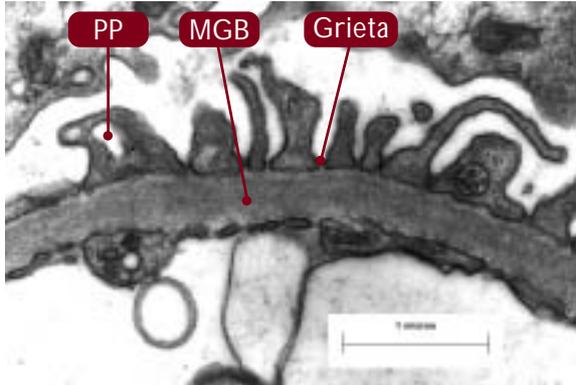


Figura 2-4

La imagen muestra el filtro del riñón (membrana basal; MBG), con los procesos podocíticos (PP), que son parte de las células podocitos. La proteína se filtra desde la sangre a través de la membrana basal por las grietas entre los procesos podocíticos y hacia la orina.



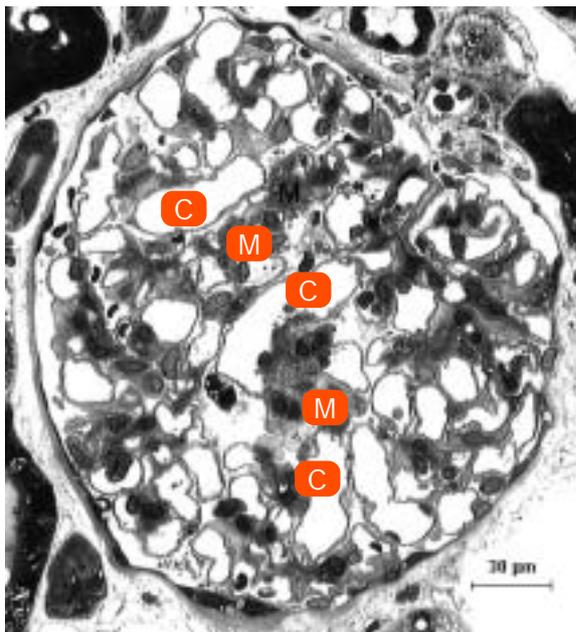
Fotografía cortesía del Dr. KE White y el profesor RW Bilous, de la Universidad de Newcastle upon Tyne

que se encuentran dentro del riñón) aumenta (hipertensión glomerular) debido a la alteración del tamaño de los vasos sanguíneos que van hasta y parten del glomérulo. Esto genera lesiones en los minúsculos **capilares** glomerulares y pérdidas de albúmina y de otras proteínas a través del filtro y hacia la orina.

La estructura que forma el filtro se denomina membrana basal. El filtro se hace más grueso y su composición química y estructura cambian. Desde el filtro se pierden sustancias químicas con una potente carga negativa (glucosaminoglucanos), facilitando el paso de albúmina con carga negativa a través del filtro y hacia la orina. Normalmente, hay poros o canales de un tamaño específico a lo largo del

Figura 2-5a

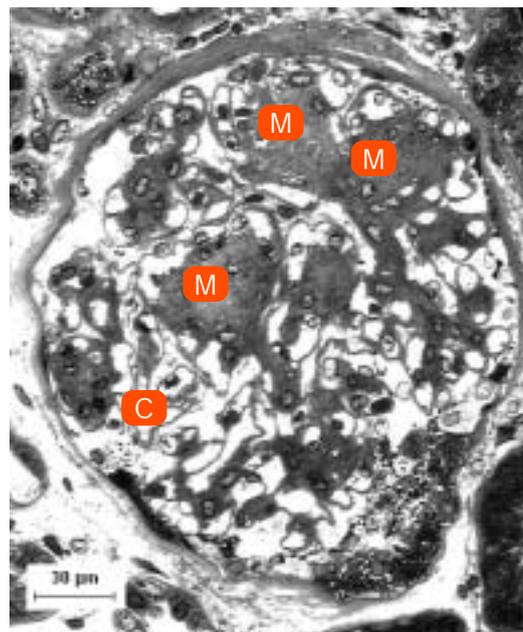
Aquí se muestra una microfotografía realizada mediante microscopio electrónico de alta resolución de un glomérulo de Malpigio. Hay muchos capilares sanguíneos minúsculos abiertos (C) rodeados de una fina membrana basal. La cantidad de material que se forma en el filtro renal (mesangio) (M) es muy escasa.



Fotografía cortesía del Dr. KE White y el profesor RW Bilous, de la Universidad de Newcastle upon Tyne

Figura 2-5b

Aquí se muestra una microfotografía realizada mediante microscopio electrónico de alta resolución de un glomérulo de Malpigio de alguien con nefropatía diabética avanzada. Hay pocos capilares sanguíneos (C) abiertos, rodeados por membranas basales mucho más gruesas que las de un glomérulo normal. También hay una mayor cantidad de mesangio (M) de la que se encuentra en un glomérulo normal, que está atascando los capilares papilares.



filtro, que controlan el paso de pequeñas cantidades de algunas proteínas hacia la orina.

En la diabetes, el tamaño de estos canales aumenta, de modo que más proteínas de un tamaño mayor pueden cruzar hacia la orina y excretarse. Las células que cubren la parte exterior del filtro (podocitos) se pierden, permitiendo que pase más proteína hacia la orina.

La presencia de cantidades mayores de proteína en la orina produce más lesiones en otras partes del riñón, como el intersticio (tejido que se encuentra entre los glomérulos) y los túbulos renales (pequeños canales descendentes por los que fluye la orina hasta salir del riñón y llegar a la vejiga urinaria). La presencia de mayores cantidades de proteína estimula la inflamación del intersticio y los túbulos, generando una cicatrización progresiva que reduce aún más la función renal.

En algunas zonas del glomérulo, entre los minúsculos capilares glomerulares, se acumula el material que forma el filtro (matriz mesangial). Éste acaba por atascar el filtro y los capilares glomerulares. Cuando fallan los riñones, el glomérulo se llena de tejido de

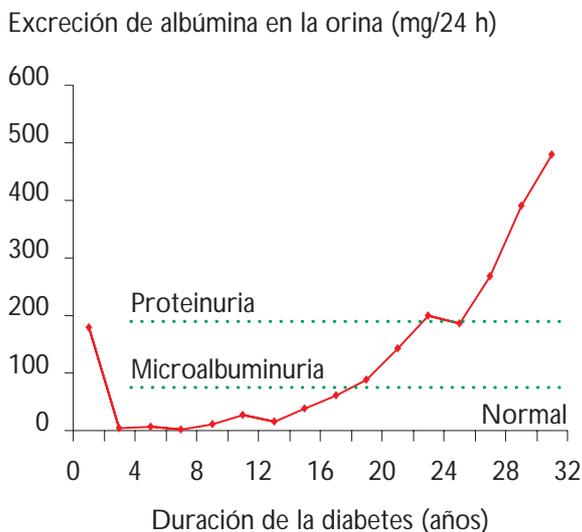
cicatrizado y no puede funcionar como filtro. Estos cambios se pueden apreciar en una **biopsia renal**, cuando se toma una pequeña muestra de riñón y se examina mediante un microscopio electrónico de alta resolución. Estos cambios que se observan en el riñón son básicamente idénticos en la diabetes tipo 1 y tipo 2, siendo más comunes los cambios que van unidos a una falta de riego sanguíneo hacia el riñón (isquemia) o a lesiones por hipertensión.

Desarrollo en el tiempo de la nefropatía diabética

En la diabetes tipo 1, se puede presentar microalbuminuria dentro de los primeros 5 años tras el desarrollo de la diabetes, pero aparece habitualmente de los 5 a los 10 años. En la diabetes tipo 2, la microalbuminuria puede detectarse en cualquier momento, incluso en el momento del diagnóstico, ya que hay personas que pueden tener diabetes durante varios años antes de que se les diagnostique. Sin un tratamiento específico, los niveles de microalbuminuria aumentarán poco a poco, convirtiéndose en proteinuria en los siguientes 10 a 15 años y desarrollándose enfermedad renal terminal en otros 10 años más.

Figura 2-6

El gráfico demuestra el aumento de excreción de albúmina en la orina durante la duración de la diabetes en años.



Relación entre nefropatía diabética y enfermedades cardiovasculares

Todo el que tenga diabetes corre un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad prematura por enfermedad cardiovascular. Sin embargo, las personas con microalbuminuria y proteinuria tienen un riesgo aún mayor que quienes tienen una excreción normal de albúmina, y dicho riesgo aumenta al hacerlo la cantidad de proteína en la orina. Muchos estudios han demostrado que en la diabetes tipo 2 el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares es entre 2 y 3 veces mayor en alguien con microalbuminuria en comparación con una persona con excreción normal de albúmina en la orina, mientras que en las personas con

proteinuria, el riesgo se multiplica al menos por 10. Una vez que los riñones fallan el riesgo es enorme, y la esperanza media de vida de alguien con diabetes tipo 2 que comienza una diálisis renal es de 2 años, sobreviniendo en la

mayoría de los casos la muerte por enfermedad cardiovascular. En la diabetes tipo 1, el riesgo de enfermedades cardiovasculares se multiplica por 10 en personas con proteinuria en comparación con quienes no la tienen. Muchas personas, especialmente quienes tienen diabetes tipo 2, no sobrevivirán lo

suficiente como para desarrollar insuficiencia renal crónica terminal, sino que morirán cuando aún están en la etapa microalbuminúrica o proteinúrica de una enfermedad cardiovascular. Las razones de este

En la diabetes tipo 2, el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares es entre 2 y 3 veces mayor en alguien con microalbuminuria si lo comparamos con una persona con una secreción normal de albúmina.

Dato

estrecho vínculo entre nefropatía y enfermedades cardiovasculares no están claras, pero sugieren un mecanismo subyacente común que podría ser hereditario.

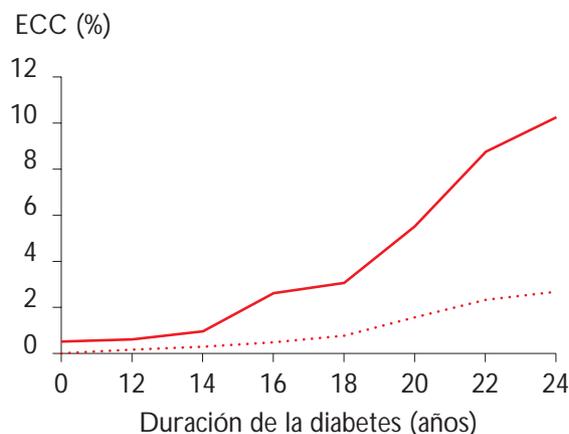
¿Cómo es de común la nefropatía diabética?

Las primeras etapas de la nefropatía diabética son bastante comunes. A lo largo de toda una vida con diabetes, alrededor del 50% de las personas con diabetes tipo 1 desarrolla microalbuminuria, mientras que el resto mantiene siempre una excreción normal de albúmina. En aproximadamente un tercio de quienes tienen microalbuminuria, el nivel de albúmina en la orina aumenta gradualmente hasta que se presenta la proteinuria. En otro tercio, el nivel de albúmina sigue dentro del ámbito microalbuminúrico durante muchos años, y en el resto, el nivel retorna a lo normal y continua así. De esas personas que alcanzan la fase proteinúrica, la mayoría de ellas sigue avanzando hasta desarrollar insuficiencia renal crónica terminal.

A lo largo de toda una vida con diabetes, alrededor de un 50% de las personas con diabetes tipo 1 desarrollan microalbuminuria.

Dato

Figura 2-7
Incidencia acumulativa de enfermedad coronaria cardiaca (ECC) en personas con diabetes tipo 1 con (línea continua) y sin (línea discontinua) proteinuria.



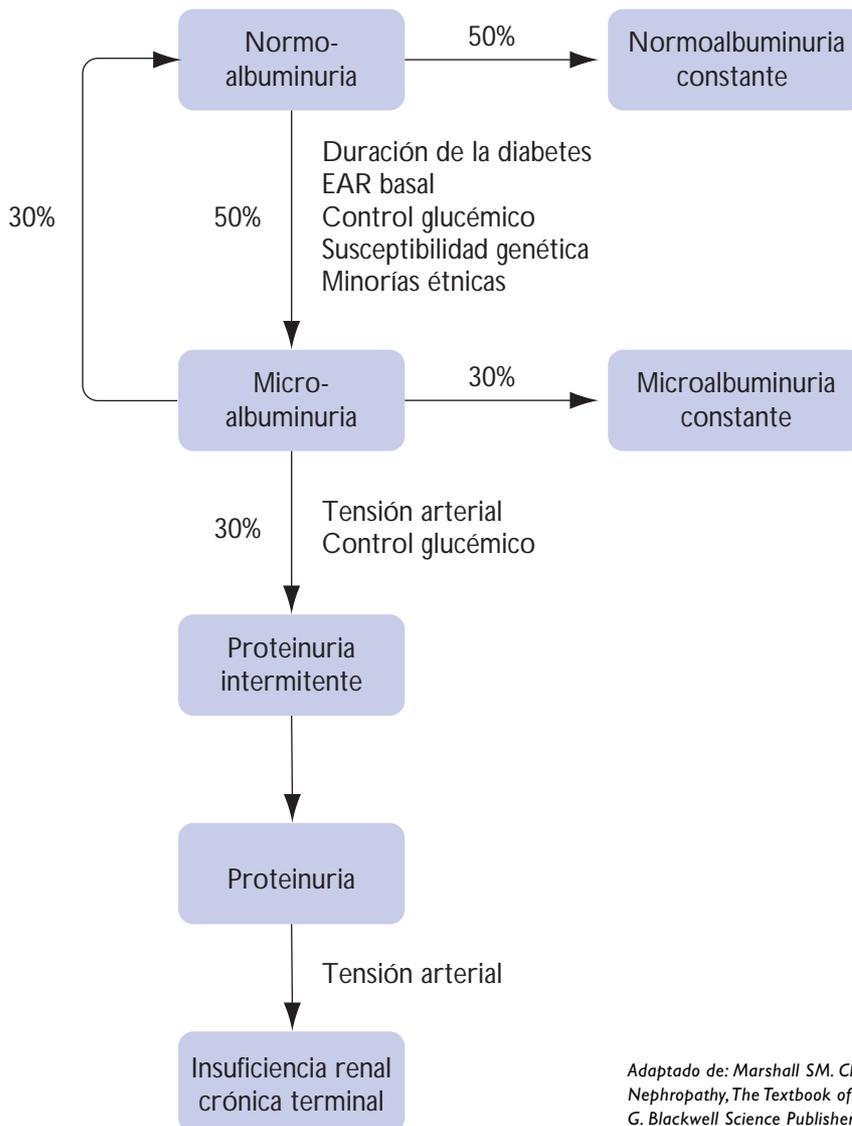
Fuente: Tuomilehto J et al. The incidence of cardiovascular disease in Type 1 diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland, Diabetologia 1998;41:784-790.

Aproximadamente el 20% de las personas con diabetes tipo 1 desarrolla proteinuria y llega hasta la fase de insuficiencia renal crónica terminal. Esta proporción parece haber descendido durante los últimos 20 años. De las personas diagnosticadas en los años 30 y 40, aproximadamente el 40% desarrolló proteinuria.

Estudios recientes con personas diagnosticadas en los años 70 y 80 han demostrado que la proporción ha descendido hasta el 20-25%. Este cambio se debe probablemente a una mejora general de la atención a la diabetes, particularmente del control de la glucosa en sangre y la presión arterial.

En personas con diabetes tipo 2 de origen caucásico, el curso de la nefropatía es muy similar al de quienes tienen diabetes tipo 1,

Figura 2-8
 Las fases y los determinantes de la nefropatía diabética.



Adaptado de: Marshall SM. Clinical Features and Management of Diabetic Nephropathy, The Textbook of Diabetes 3rd ed. ED Pickup JC and Williams G. Blackwell Science Publishers, Oxford.

aunque muchas más personas sucumben por enfermedad cardiovascular antes de llegar a desarrollar una insuficiencia renal crónica terminal.

Aproximadamente un tercio de las personas con diabetes tipo 2 y microalbuminuria desarrolla proteinuria en los siguientes 5 años. Tras 20 años de duración de la diabetes, la incidencia acumulativa de proteinuria es del 27%. En personas de origen no caucásico, la microalbuminuria es más común, presentándose en más del 50% de las personas.

Entre los indios Pima de Norteamérica, en quienes la diabetes tipo 2 se desarrolla a una edad temprana y es extremadamente común, más del 50% desarrolla proteinuria en 20 años. La microalbuminuria y la proteinuria también son más comunes en personas con diabetes tipo 2 de origen asiático y afrocaribeño. Algunos estudios sugieren que la nefropatía progresa con

Dato
 La microalbuminuria y la proteinuria son más comunes en personas con diabetes tipo 2 de origen asiático y afrocaribeño.

La nefropatía diabética es la causa más común de inclusión en programas de reemplazo renal (diálisis o trasplante) en la mayoría de los países del mundo.

Dato

más rapidez en personas de origen no caucasiano. En contraste con el descenso en años recientes del número de personas con diabetes tipo 1 que desarrollaron proteinuria, la cifra de personas con diabetes tipo 2 que desarrollaron

proteinuria ha aumentado. Esto podría reflejar una mayor supervivencia ante las enfermedades cardiovasculares o algún factor medioambiental.

La nefropatía diabética es la causa más común de inclusión en programas de reemplazo renal (diálisis o trasplante) en la mayoría de los

países del mundo. En los EEUU y Alemania, más del 40% de las personas con insuficiencia renal crónica terminal tiene diabetes. El número de personas que necesitan terapia de reemplazo renal continúa en rápido

aumento, aunque sigue habiendo una amplia variación entre los índices absolutos de un país a otro.

La mayor **incidencia** anual es la de los EEUU (107 personas con diabetes por millón de

habitantes en 1995), mientras que Japón y Taiwán registran unos índices que son aproximadamente la mitad de dicha cantidad. En la Unión Europea, la incidencia anual en 1995 fue de 11,5 personas con diabetes por millón de habitantes. Este aumento se debe casi en su totalidad al aumento del número

Entre los indios Pima de Norteamérica, entre quienes la diabetes tipo 2 se desarrolla a una edad temprana y es extremadamente común, más del 50% desarrolla proteinuria en 20 años.

Dato

Tabla 2-3

Aumento de la incidencia de personas con diabetes con insuficiencia renal crónica terminal en una década.

	1984	1994
Australia	4,0	14,0
Austria	7,3	18,0
Cataluña (España)	8,0	26,6
Dinamarca	6,5	16,9
Islandia	0,0	10,0
Japón	23,4	66,0
Lombardía (Italia)	6,5	13,0
Nueva Zelanda	6,0	28,0
Noruega	6,5	15,4
Suecia	15,3	23,4
Taiwán	-	59,0
Holanda	4,2	10,4
Estados Unidos	29,0	107,0

(Nota: Los datos están expresados en personas por millón de habitantes al año)

de personas con diabetes tipo 2. En Alemania, aproximadamente el 90% de las personas con diabetes que comienza una diálisis tiene diabetes tipo 2.

Las razones de esto son, entre otras, la creciente incidencia de diabetes tipo 2, el descenso progresivo de mortalidad prematura por enfermedades cardiovasculares y una mayor voluntad de tratar a las personas frágiles de más edad. Sin embargo, también parece haber un verdadero aumento del número de personas que llegan a desarrollar insuficiencia renal crónica terminal entre personas no caucasianas.

En Alemania, aproximadamente el 90% de las personas con diabetes que comienza una diálisis tiene diabetes tipo 2

Dato

CAPÍTULO 3

Evaluar la función renal en una persona con diabetes

Tal y como se describe en el capítulo anterior, la nefropatía diabética (enfermedad renal diabética) se desarrolla lentamente a lo largo de muchos años y se caracteriza por el aumento gradual de la excreción de proteína (albúmina) y otras proteínas en la orina, el aumento de la tensión arterial y tarde o temprano el descenso de la función de filtrado renal.

Al evaluar la función renal en una persona con diabetes, es importante medir:

- La cantidad de albúmina o proteína en la orina
- La función de filtrado renal
- La tensión arterial.

Hay dos aspectos importantes a la hora de monitorizar la nefropatía diabética. El primero implica el examen regular y sistemático de toda persona con diabetes con el fin de detectar cualquier indicio de nefropatía diabética. Estos datos nos permiten evaluar la eficacia de las estrategias de **prevención primaria** y también identifica a los individuos con síntomas precoces de la enfermedad. La segunda parte implica una evaluación más detallada de las personas con diabetes a quienes se les haya detectado alguna anomalía de la función renal durante el examen.

Exámenes anuales para detectar la nefropatía diabética

Las autoridades recomiendan hoy día examinar todos los años a todos los jóvenes y adultos con diabetes con el fin de buscar indicios de enfermedad renal. Los exámenes se basan en la

medición de la excreción de albúmina en la orina, ya que éste es el primer síntoma clínicamente identificable de la enfermedad renal diabética.

Aunque el mejor cálculo de la excreción de albúmina en la orina se realiza con muestras de orina tomadas a distinta

hora (o bien con 24 horas de diferencia, o por la noche y por la mañana) esto a menudo resulta inconveniente para las personas implicadas y para el laboratorio, de modo que hoy día casi todos coinciden en que los exámenes se deben realizar utilizando muestras de orina tomadas a cualquier hora. Ya que los efectos de estar de pie y del ejercicio sobre la excreción de albúmina son exagerados en la diabetes, debería procurarse que la muestra de orina se tome a primera hora de la mañana.

El método de evaluación utilizado debería ser específico para detectar albúmina; la mayoría están basados en la inmunología. Si fuese posible, debería utilizarse un test de

Tabla 3-1

Exámenes anuales para detectar nefropatía diabética en personas con diabetes tipo 1 y 2.

Lista de condiciones que deben cumplirse antes del examen:

- Postpubertad
- Control glucémico estable
- Libre de cualquier otra enfermedad aguda
- Libre de infecciones en el tracto urinario

Hoy día las autoridades recomiendan realizar un examen anual a todos los jóvenes y adultos con diabetes con el fin de detectar cualquier síntoma de enfermedad renal.

Dato

Tabla 3-2

Definiciones de microalbuminuria y proteinuria en la nefropatía diabética

	Normal	Microalbuminuria	Proteinuria
Concentración de albúmina (mg/l)	< 20	20-200	> 200
Albúmina: Proporción de creatinina (mg/mmol)	< 2,5 (hombres) < 3,5 (mujeres)	2.5-30 3.5-30	> 30 > 30
Albúmina en la orina durante la noche (µg/min)	< 20	20-200	> 200
Albúmina en la orina en 24 h (mg/24 h)	< 30	30-300	> 300
Proteína total (mg/24 h)	-	-	> 500

laboratorio, que mida tanto la albúmina como la **creatinina** de la orina, y la proporción albúmina:creatinina. Esto sirve para ajustar el efecto de los diferentes índices de flujo de orina. Los tests de tiras específicos para albúmina son, en el mejor de los casos, semicuantitativos y tan sólo informan sobre la concentración de albúmina en la orina. Las definiciones de los valores normales y anormales se dan en la tabla 3.2. En varones, se utilizan valores más bajos del índice albúmina:creatinina debido a su mayor masa muscular y, por lo tanto, mayor excreción de creatinina en la orina. También debería medirse la tensión arterial y la **creatinina sérica**, mediante un simple análisis de sangre que nos dé una indicación aproximada sobre la función de filtrado renal. Si todos estos tests dan resultados normales, simplemente deberían repetirse tras transcurrir un año. Si la excreción de albúmina en la orina y/o la creatinina sérica son anormales, es necesario realizar una evaluación más detallada de la función renal. En la figura 3-1 se muestra un gráfico de flujo que describe un plan para examinar a todo el que tenga diabetes para detectar enfermedad renal.

Evaluación más detallada de la función renal

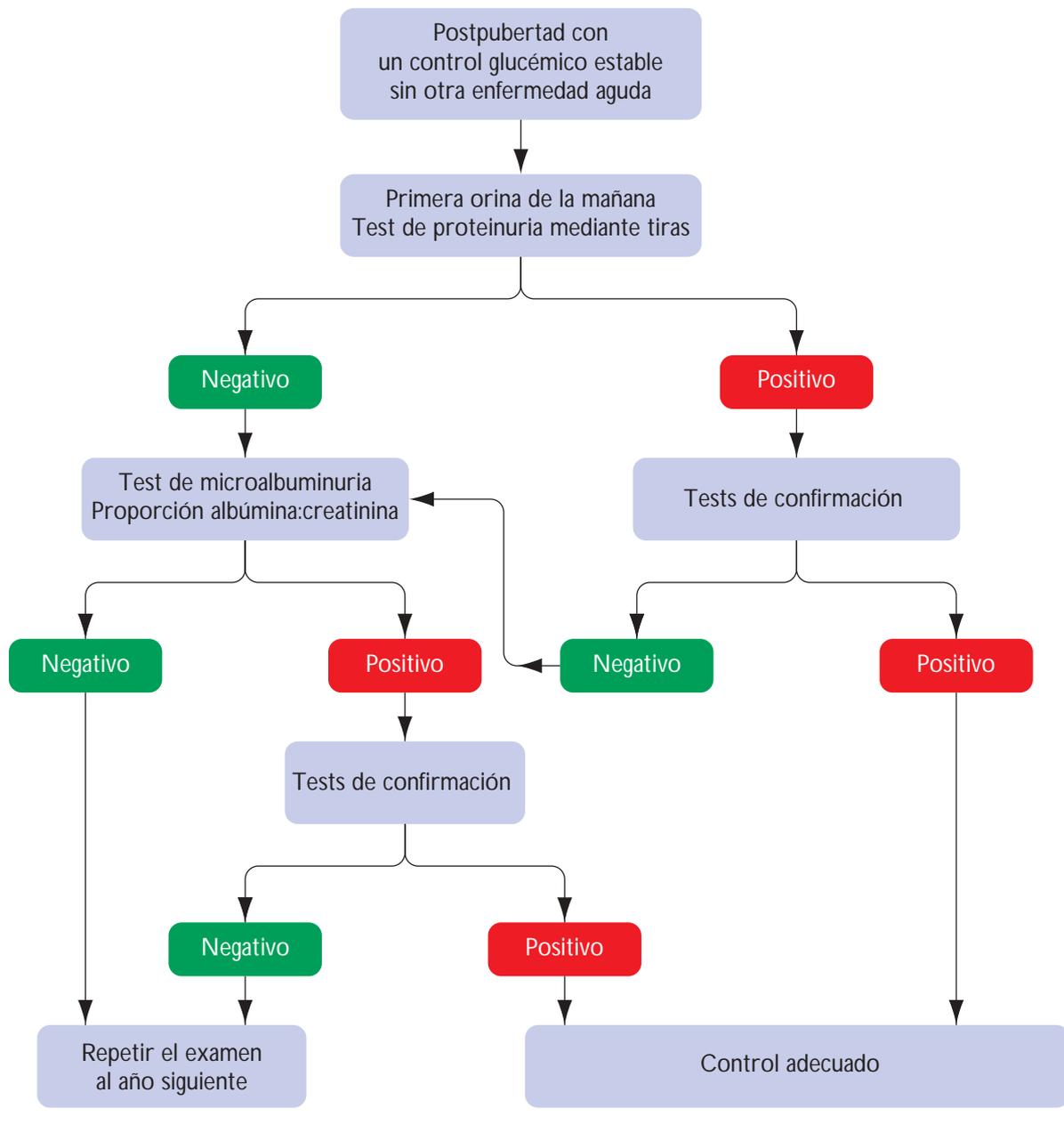
Excreción de albúmina y proteína en la orina

Si el test para analizar la proporción de albúmina: creatinina en la orina descrito previamente da un resultado alto, entonces debería repetirse dicho test dos o tres veces. Hay una gran variación de un día a otro de la **excreción de albúmina en la orina**, así que al menos 2 de cada 3 test deberían dar positivo antes de realizar un diagnóstico de microalbuminuria o proteinuria. La albúmina en la orina es estable a temperatura ambiente durante al menos una semana, de modo que los pacientes pueden tomar varias muestras por las mañanas en los días previos a su visita clínica y traerlas todas al mismo tiempo a la clínica. Si la persona tiene microalbuminuria o proteinuria, ésta debería medirse en todas las visitas clínicas.

Una vez que el nivel de albúmina en la orina es muy alto (proporción albúmina:creatinina >30 mg/mmol), la excreción en la orina de muchas otras proteínas generalmente aumenta, de modo que el nivel total de proteína podría ser muy elevado. En esta fase, sería de ayuda cuantificar con exactitud la pérdida de proteína

Figura 3-1

Plan de exámenes para detectar nefropatía diabética en personas con diabetes tipo 1 y 2



en la orina mediante el análisis de dos muestras de orina tomadas con 24 horas de diferencia.

Medir la función de filtrado renal

La medición de la creatinina sérica mediante un simple análisis de sangre nos da una indicación indirecta de la función renal. Esto es suficiente en individuos con un nivel normal de excreción de albúmina en la orina. Sin embargo, la

creatinina sérica sigue siendo normal hasta que se ha perdido aproximadamente un 50% de la función renal. También es un mal reflejo de la

Tabla 3-3

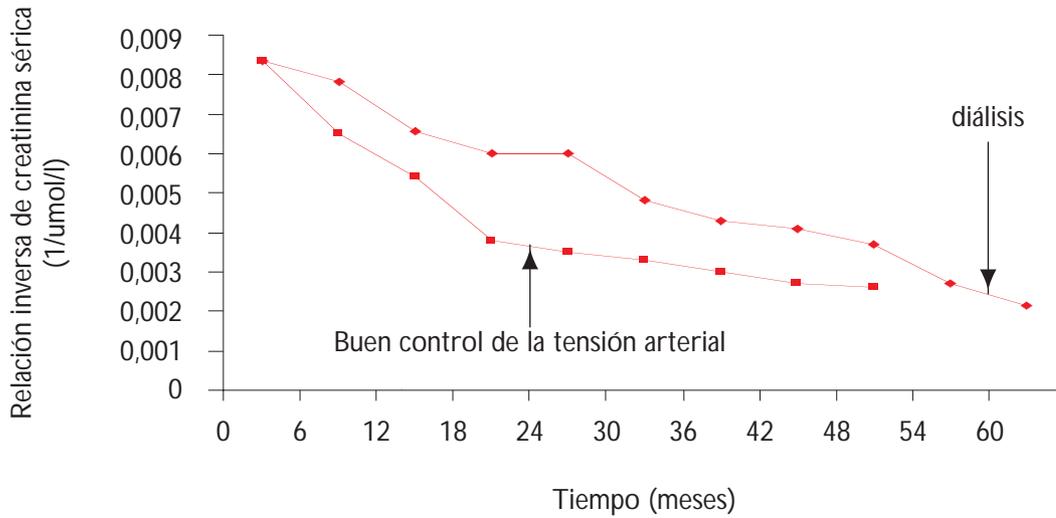
Fórmula de Cockcroft-Gault para el cálculo del filtrado renal (aclarado renal de creatinina)

$$C_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso} \times 0,85 \text{ si mujer}}{72 \times \text{creatinina sérica}}$$

Figura 3-2

Gráfico que muestra la utilidad de realizar un gráfico sobre la relación inversa de la creatinina sérica con el tiempo a la hora de monitorizar el descenso de la función renal.

Esto es un buen indicador del índice de fallo de la función renal y de la respuesta ante un tratamiento como el control de la tensión arterial. En la línea inferior, se consiguió un buen control de la tensión arterial a los 18 meses, lo cual significó que el índice de descenso de la función renal se ralentizó. En la línea superior, no se consiguió un buen control de la tensión arterial, así que el descenso de la función renal continuó y la persona necesitó diálisis a los 60 meses.



función renal en individuos con poca masa muscular porque producen una pequeña cantidad de creatinina. Por lo tanto, en personas con una alta excreción de albúmina

en la orina, podría resultar útil realizar una evaluación más exacta de la función de filtrado renal. Esto puede hacerse mediante el uso de ecuaciones basadas en la medición de la

Tabla 3-4

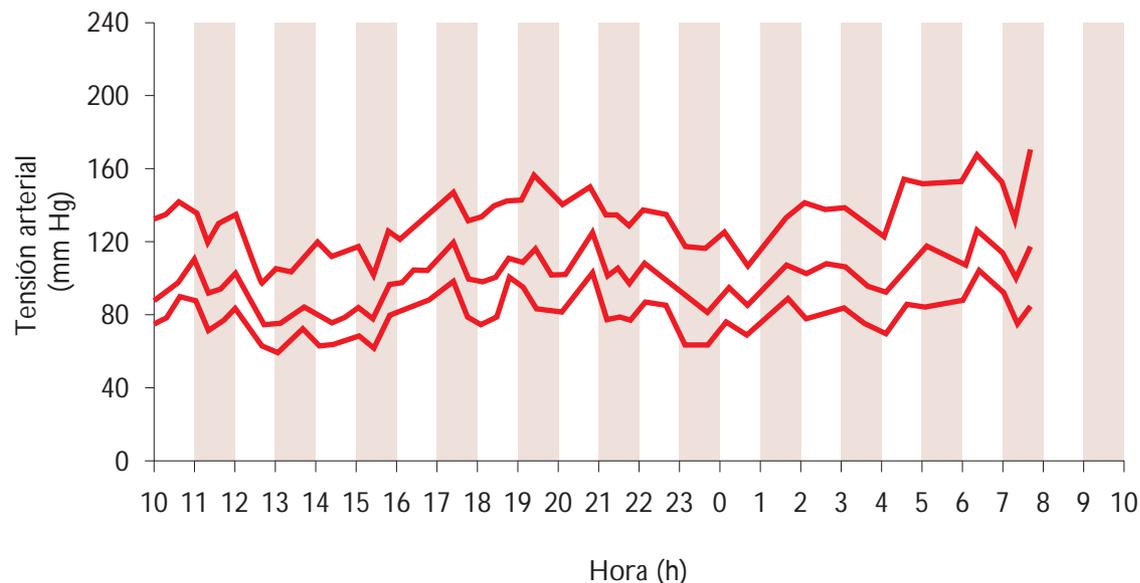
Recomendaciones para obtener una medición correcta de la tensión arterial

- Permitir que la persona se sienta durante varios minutos en una habitación tranquila antes de comenzar la medición de la tensión arterial
- Utilizar un brazalete estándar (12-13 por 35 cm), con un brazalete grande para brazos grandes y uno más pequeño para niños
- Utilizar la desaparición de sonidos (fase V Korotkoff) para indicar la tensión arterial baja (diastólica)
- Medir la tensión arterial en ambos brazos en la primera visita
- Medir la tensión arterial de pie a las personas ancianas, con diabetes y con otras afecciones en las que es común tener la tensión arterial baja mientras están de pie
- Colocar el brazalete del tensiómetro a la altura del corazón, sea cual sea la posición de la persona

(Basado en las directrices publicadas en 1999 para el control de la hipertensión por la Organización Mundial de la Salud / Sociedad Internacional de Hipertensión)

Figura 3-3

Monitorización de la tensión arterial durante un periodo de 24 horas en una persona con nefropatía diabética.



Nótese que la tensión arterial no desciende durante la noche. (22:00-06:00 horas)

creatinina sérica pero que tendrán en cuenta la masa muscular de un individuo. La que más se utiliza es la ecuación de Cockcroft y Gaul, que se muestra en la tabla 3-3.

Otros modos de medir la función renal con más exactitud llevan tiempo y son laboriosos. Para ello es necesario inyectar un marcador en la sangre y luego tomar varias muestras de sangre a las 4 y 6 horas con el fin de calcular la rapidez con la que los riñones eliminan el marcador.

Los marcadores utilizados pueden ser radioactivos o químicos (iohexol o cistatina C). Estos tests por lo general no se hacen regularmente. Una vez que la creatinina sérica sube lo suficiente como para salirse del ámbito de referencia normal, se puede obtener un indicador del índice de insuficiencia de la función renal de manera simple y útil haciendo un gráfico de la relación inversa de la creatinina sérica con el tiempo. Esto permite un cálculo del efecto de las intervenciones y de cuándo será necesaria la diálisis.

Tensión arterial

Tal y como ya mencionamos anteriormente, la tensión arterial sube en paralelo con la excreción de albúmina en la orina. La tensión arterial debería, por lo tanto, tomarse en cada visita a las personas con nefropatía diabética. Deberían seguirse las recomendaciones de la OMS. [Ver tabla 3-4]

Al comienzo de la nefropatía, el aumento de la tensión arterial podría ser mínimo y no detectarse fácilmente durante una medición clínica rutinaria de la tensión arterial. Podría servir de ayuda el uso de monitorización continua durante 24 horas, en especial para detectar si la tensión arterial deja de descender durante la noche, como sería lo normal, lo cual podría ser la primera anomalía, síntoma de una nefropatía diabética.

En personas con diabetes y enfermedad renal avanzada complicada por lesiones del sistema nervioso autónomo, o en aquellas que están bajo el efecto de distintos agentes para

controlar la tensión arterial, la misma podría descender mientras están de pie (hipotensión ortostática). Esto podría provocar algunos síntomas tales como mareos o desvanecimiento. Se podría detectar mediante la medición de la tensión arterial mientras el paciente está de pie o, de modo más fiable, mediante la monitorización de la tensión arterial durante un período de 24 horas.

Otras investigaciones

Si existe duda sobre la causa de las anomalías en la función renal, entonces puede ser necesario realizar más investigaciones. En general, si la presentación clínica se ajusta al patrón habitual de la diabetes tipo 1, las posibilidades de que otras investigaciones ofrezcan una información que altere la terapia son muy bajas. En la diabetes tipo 2, el problema es más complejo, ya que la duración de la diabetes no se conoce con certeza absoluta. La **ecografía** de los riñones y el **tracto renal** podrían resultar de ayuda. A veces puede ser necesario realizar una biopsia renal. Si se efectúa con control ecográfico y utilizando pistolas de biopsia de una profundidad predeterminada, los riesgos de la biopsia renal son bajos.

Tabla 3-5

Posibles indicadores de biopsia renal en personas con diabetes

La biopsia *no* es planteable cuando:

- El curso de la enfermedad renal es el típico de la diabetes
- Existe enfermedad ocular diabética a tener en cuenta (retinopatía).

La biopsia debería plantearse si:

- Las anomalías renales se han presentado antes del período habitual desde que se desarrolló la diabetes (<10 años)
- Aparece una cantidad anormal de restos de glóbulos rojos en la orina
- Hay un rápido deterioro de la función renal
- Hay niveles elevados de creatinina sérica sin altos niveles de albúmina o proteína en la orina.

CAPÍTULO 4

Factores de riesgo de nefropatía diabética

¿Qué es un factor de riesgo?

¿Por qué algunas personas con diabetes desarrollan enfermedad renal y otras no?
 ¿Cuáles son las condiciones que predisponen a un individuo a que desarrolle esta complicación? En otras palabras: ¿cuáles son los factores de riesgo de la nefropatía diabética?

Se define como factor de riesgo a una condición que aumenta las posibilidades de una persona de desarrollar un problema relacionado con la salud. El vínculo entre un supuesto factor de riesgo y una enfermedad

viene establecido mediante observaciones repetidas que excluyen la casualidad. Sin embargo, la presencia de un factor de riesgo no implica necesariamente que la enfermedad vaya a desarrollarse.

Un factor de riesgo podría ser genético o

adquirirse a lo largo de la vida. Podría ser el resultado alterado de un análisis de sangre, como por ejemplo un alto nivel de **colesterol**, un factor del estilo de vida como el tabaquismo, el consumo de alcohol, etc., u otras condiciones médicas como la hipertensión.

La identificación de los factores de riesgo es importante porque, mediante una intervención específica o mediante la modificación del estilo de vida, se puede prevenir o limitar una enfermedad. Otros factores de riesgo, tales como la predisposición familiar a desarrollar una enfermedad, no se modifican tan

fácilmente. Sin embargo, es importante identificar dichos factores de riesgo, ya que podrían utilizarse para determinar qué poblaciones de alto riesgo requieren una observación y un seguimiento más estrechos.

Este capítulo examinará el papel de varios factores de riesgo tanto en el desarrollo de las lesiones renales como en la pérdida progresiva de función renal una vez se ha establecido la nefropatía.

Duración de la diabetes

La nefropatía diabética se desarrolla a los 10-15 años de la aparición de la enfermedad tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2. Algunos estudios muestran que la incidencia de

Tabla 4-1

Factores de riesgo de nefropatía diabética (enfermedad renal diabética) en diabetes tipo 1 y tipo 2.

Factores de riesgo de nefropatía diabética

- Duración de la diabetes
- Factores familiares y genéticos
- Hiperglucemia
- Hipertensión
- Dislipidemia
- Proteinuria
- Tabaquismo

La identificación de los factores de riesgo es importante porque, mediante intervenciones específicas o mediante la modificación del estilo de vida, se puede prevenir o limitar una enfermedad.

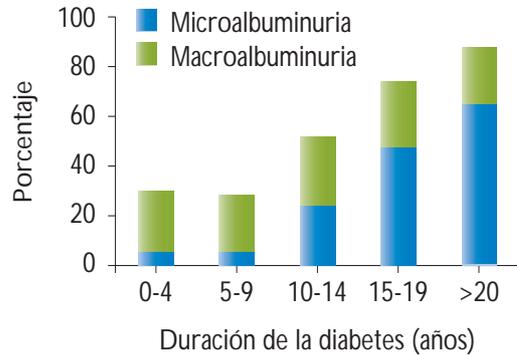
Dato

Se define como factor de riesgo una condición que aumenta las posibilidades de una persona de desarrollar un problema relacionado con la salud.

Dato

Figura 4-1

La figura nos informa sobre la prevalencia de **albuminuria** en relación con la duración de la diabetes en indios Pima con diabetes tipo 2.



Adaptado de: Nelson et al. Diabetologia 32:870;1989

albuminuria en personas con diabetes es inferior al 10% durante los primeros 10 años de la enfermedad, y que después aumenta hasta alcanzar entre el 20 y el 30% durante los siguientes 10 años. La duración de la diabetes es, por lo tanto, un factor de riesgo de nefropatía diabética. A veces, ya hay albuminuria presente en las personas con diabetes tipo 2 en el momento del diagnóstico. Esto sucede porque la diabetes lleva varios años presente antes de que sea diagnosticada.

En la actualidad, el gen o los genes que determinan la nefropatía diabética aún no se han identificado, aunque se han propuesto varios genes candidatos. En particular, se ha centrado la atención en el **sistema renina-angiotensina**. Cuando se encuentran ciertos

marcadores de riesgo, debería identificarse a los individuos de alto riesgo al principio de desarrollar diabetes y monitorizarles estrechamente para detectar el desarrollo de albuminuria.

Factores familiares y genéticos

Algunos estudios sugieren que la predisposición a desarrollar nefropatía diabética podría ser hereditaria. Un estudio realizado en los indios Pima demostró que la posibilidad de desarrollar nefropatía diabética era de más del doble en personas con ambos padres afectados por la nefropatía diabética si se comparaba con la de las personas cuyos padres no tenían nefropatía. Quienes tenían tan sólo un progenitor con nefropatía diabética se encontraban más o menos a medio camino.

Otros estudios han demostrado que hay un riesgo mayor de nefropatía diabética en algunas familias concretas. Además, los antecedentes familiares de hipertensión se han asociado a un mayor riesgo de nefropatía diabética.

La hiperglucemia es también un factor de riesgo de desarrollo de albuminuria en la diabetes tipo 2. Una serie de estudios de población en varios países ha demostrado que la hiperglucemia es un fuerte factor de riesgo

Dato

Hoy por hoy, el gen o los genes que determinan la nefropatía diabética no han sido identificados.

Tabla 4-2

Se evaluó el estado renal de hermanos de personas con diabetes tipo 1, con y sin nefropatía diabética (ND), en 31 personas. Los hermanos de personas con ND tenían una mayor prevalencia de enfermedad renal que aquéllos cuyos hermanos no tenían ND. IRCT= Insuficiencia renal crónica terminal.

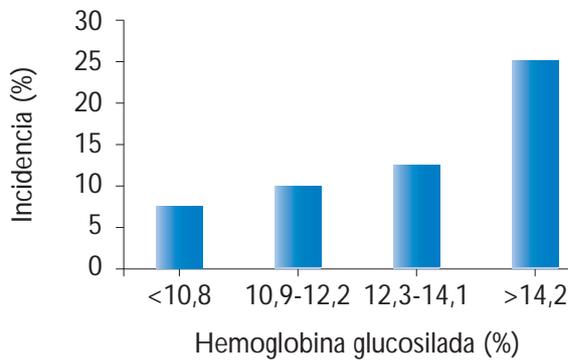
Factores familiares y genéticos de la nefropatía diabética

¿Su hermano(a) la tiene?	¿La persona tiene nefropatía diabética?	
	Sí	No
IRCT	41%	0%
Albuminuria	41%	17%
Sin nefropatía	17%	83%

Adaptado de: Seaquist et al. N Eng J Med 320:1161;1989.

Figura 4-2

La figura muestra la incidencia de albuminuria en una población de personas con diabetes tipo 1 según sus valores de hemoglobina glucosilada al comienzo del estudio.

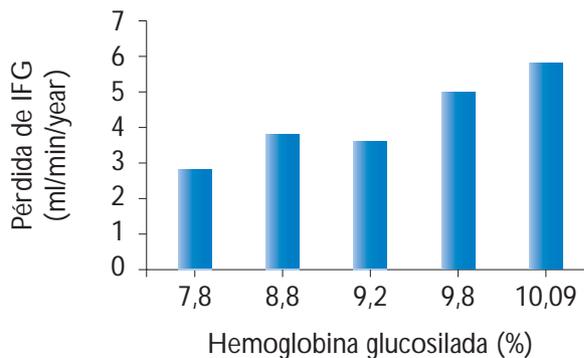


Adaptado de: Klein et al. Arch Intern Med 151:1344;1991.

de desarrollo de nefropatía. Las pruebas que vinculan la hiperglucemia con el progreso de la nefropatía diabética hacia la enfermedad renal terminal no son tan contundentes. Un estudio coreano demostró que la **glucemia** es un importante factor de desarrollo de albuminuria, pero que el progreso hacia la nefropatía clínica estaba más

Figura 4-3

Esta figura muestra que en personas con diabetes tipo 1, la pérdida de función renal definida mediante la pérdida de índice de filtrado glomerular (IFG) se corresponde con el nivel de HbA1c, un indicador del control glucémico.



Adaptado de: Hovind et al. Kidney Int 59:702;2001.

estrechamente relacionada con la hipertensión. La hiperglucemia podría ser más importante para que se inicie la nefropatía, mientras que otros factores podrían ser los responsables de que progrese.

La hiperglucemia va asociada a la lesión de los pequeños vasos sanguíneos del riñón, particularmente de los capilares glomerulares. En un principio, hay un aumento de la calidad del filtrado renal de la sangre (el índice de filtrado glomerular), un fenómeno que se define como hiperfiltrado o filtrado superior a lo normal. A la larga, las consecuencias del hiperfiltrado son el aumento de la permeabilidad de los capilares y el paso de albúmina hacia la orina.

Una vez que se han establecido las lesiones renales, la hipertensión es un potente factor de riesgo de deterioro de la función renal con el paso del tiempo.

Dato

Hiperglucemia

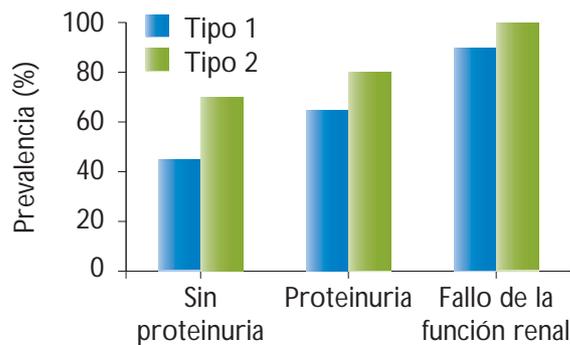
Hay varios estudios que vinculan la **hiperglucemia** al riesgo de nefropatía. Sugerida en un principio por Nyberg, la asociación entre altos niveles de **hemoglobina glucosilada** (HbA1c) y la nefropatía diabética se demostró en un grupo de 18 personas con diabetes tipo 1 en Wisconsin, EEUU. Todos ellos utilizaban insulina, tenían menos de 30 años cuando se les diagnosticó diabetes y hacía más de 4 años que la tenían. El nivel de HbA1c guardaba una relación directa con la incidencia de albuminuria: cuanto mayor era el nivel de HbA1c, mayor era la incidencia de albuminuria en estas personas. [Ver figura 4.2]

Hipertensión

La hipertensión (alta tensión arterial) está estrechamente relacionada con las lesiones renales en la diabetes. Mientras que las personas con diabetes tipo 1 desarrollan hipertensión con el paso del tiempo, una gran proporción de personas con diabetes tipo 2

(hasta un 50%) tiene hipertensión incluso antes de desarrollar diabetes. La hipertensión podría estar presente durante años antes del momento del diagnóstico y precede al desarrollo de la nefropatía diabética. En un estudio desarrollado en Alemania, se midió la tensión arterial a 92 personas a las que se les

Figura 4-4
Prevalencia de hipertensión (según los criterios de la OMS) en personas con diabetes tipo 1 y 2 según su status renal.



Adaptado de: Ritz et al. in Laragh y Brenner eds. Hypertension –Pathophysiology, Diagnosis and Management, vol 2. New York, Raven 1990. p.1705.

acababa de diagnosticar diabetes, utilizando la monitorización continua de la tensión arterial durante 24 horas. El 57% tenía hipertensión (según la definición de la OMS), mientras que tan sólo el 23% tenía una tensión arterial normal. [Ver figura 4-4]

La hipertensión aumenta de modo importante el riesgo consiguiente de albuminuria. En un análisis retrospectivo, se averiguó que las personas con diabetes que como resultado desarrollaron albuminuria tenían hipertensión (la cual era más grave en el período pre-albuminúrico) con más frecuencia que las personas que no desarrollaron albuminuria. Una vez que se ha establecido la lesión renal, la hipertensión es un fuerte factor de riesgo de deterioro de la función renal con el paso del tiempo.

Dislipidemia

Se denomina dislipidemia al nivel anormal de lípidos (grasas) en la sangre. Ésta está a menudo presente en personas con enfermedad renal y se la suele considerar una consecuencia de la disfunción renal. Sin embargo, esta anomalía también puede jugar un papel como causante y agravante de las lesiones glomerulares. Varios estudios sobre la

Dato
Varios estudios sobre diabetes tipo 1 y tipo 2 han encontrado una correlación entre un nivel alto de colesterol y el progreso de la nefropatía diabética.

diabetes tipo 1 y 2 han demostrado que existe una correlación entre un nivel alto de colesterol y el progreso de la nefropatía diabética. La investigación ha demostrado que las personas con un nivel de colesterol que supere los 7 mmol/l han tenido un descenso más rápido del índice de filtrado glomerular que las personas con un nivel de colesterol por debajo de dicho umbral (los dos grupos de personas tenían tensión arterial, albuminuria y HbA1c similares).

Sin embargo, el análisis estadístico no demostró que el colesterol sea un factor de riesgo independiente en la nefropatía diabética. El estudio del Centro Steno de Diabetes mencionado previamente mostró que un nivel alto de colesterol actúa como promotor independiente del progreso de la nefropatía diabética. También deberíamos recordar que la dislipidemia sigue siendo un poderoso factor de riesgo de complicaciones diabéticas cardiovasculares.

Se ha documentado una estrecha correlación entre hipertensión y el ritmo de pérdida de función renal tanto en la diabetes tipo 1 como tipo 2. Las personas con diabetes que tienen hipertensión experimentan un ritmo más rápido de pérdida de filtrado glomerular que las personas con diabetes con tensión arterial normal.

Un estudio reciente del Centro Steno de Diabetes de Dinamarca monitorizó a 301 personas con diabetes tipo 1 durante 7 años. Todos los años se midió su función renal. El

Tabla 4-3

Prevalencia de proteinuria en personas con diabetes tipo 1 según su nivel de tabaquismo.

Tabaquismo y proteinuria en la diabetes

	Nº de personas	Edad (años)	Hipertensión (%)	Proteinuria (%)
Fumadores	192	32	13	19,3
No fumadores	192	32	12	8,3

Adaptado de: Mühlhauser et al. *Diabetologia* 29:500;1986.

estudio mostró que la pérdida de función renal estaba directamente asociada con la hipertensión. Los que tenían una tensión arterial más alta también tenían un descenso más rápido de la función renal.

Proteinuria

La excreción de proteína en la orina se denomina proteinuria. Es el sello de las lesiones renales. Los capilares glomerulares dañados dejan pasar la proteína a través de sus paredes y la envían hacia la orina. Recientes estudios en animales y humanos han sugerido que un exceso de excreción de proteína en la orina no sólo es un indicador de lesiones, sino también un factor de riesgo que acelera el índice de pérdida de función renal. Un aumento de la pérdida de proteína a través del filtro renal genera una acumulación de proteína en otras partes del riñón, como en las células tubulares proximales, células que cubren el interior de los conductos que llevan la orina desde el filtro

hacia la parte exterior del riñón. La presencia de estas proteínas podría desencadenar la activación de sustancias que producen la dilatación o la constricción de los vasos sanguíneos (sustancias vasoactivas) y también de sustancias químicas que causan inflamación (sustancias inflamatorias). Esto contribuye a la formación de tejido de cicatrización y de inflamación, produciendo finalmente la oclusión total del filtro (esclerosis glomerular). De hecho, las personas con proteinuria grave tienen un ritmo de pérdida de función renal más rápido que el de las personas con menos proteinuria. El peor pronóstico es para las personas que tienen diabetes tipo 1, nefropatía y **síndrome nefrótico** (afección caracterizada por la

La excreción excesiva de proteína en la orina no es sólo un indicador de lesiones, sino también un factor de riesgo que acelera el ritmo de pérdida de función renal.

Dato

Table 4-4

Relación entre nefropatía diabética y algunas de las principales complicaciones diabéticas micro y macrovasculares

Complicaciones microvasculares y macrovasculares

En presencia de nefropatía diabética estas afecciones son:

	Más frecuentes	Más graves
• Retinopatía	+	++
• Neuropatía	+	++
• Enfermedad coronaria cardiaca	+	+++
• Enfermedad cerebrovascular	+	++
• Enfermedad vascular periférica	+	+++

Adaptado de: Raz et al. in Ritz, Rychlik eds. *Nephropathy in type 2 diabetes*. Oxford, Oxford University Press 1999 p.159.

excreción de proteína en la orina superior a los 3 g/24 horas). Un estudio japonés demostró que las personas con una proteinuria superior a los 2,5 g/24 horas al principio del seguimiento tenían unas 3,8 veces más probabilidades de progresar hacia la enfermedad renal terminal que las personas con una proteinuria inferior a los 2,5 g/24 horas. La proteinuria es también un poderoso indicador de mortalidad cardiovascular en la diabetes.

renal terminal. Mientras que los mecanismos aún no se entienden plenamente, algunos estudios han demostrado que el tabaquismo aumenta de forma aguda la tensión arterial. Este aumento de la tensión arterial podría ser el responsable de lesiones en los capilares glomerulares.

Dato
Algunos estudios sugieren que el abuso del tabaco puede acelerar el progreso de la nefropatía diabética hacia la insuficiencia renal crónica terminal.

Tabaquismo

El tabaquismo es un potente factor de riesgo renal en la diabetes tipo 1. El tabaquismo también aumenta en 1,9 veces el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 en grandes fumadores. En las personas con diabetes que fuman más de 25 cigarrillos diarios, el riesgo de

Dato
En personas con diabetes que fumen más de 25 cigarrillos al día, el riesgo de desarrollar proteinuria es el doble que el de los no fumadores.

desarrollo de proteinuria es dos veces mayor que en las no fumadoras. Algunos estudios también han sugerido que el tabaquismo grave puede acelerar el progreso de la nefropatía diabética hacia la enfermedad

Nefropatía y otras complicaciones

La presencia de nefropatía diabética es una mala señal para las personas con diabetes tipo 1 y tipo 2, no sólo porque corren el riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica terminal y podrían acabar teniendo que someterse a diálisis, sino también porque el resto de las complicaciones diabéticas se ven exacerbadas por la presencia de la implicación renal. Las complicaciones diabéticas a menudo se describen como complicaciones microvasculares y macrovasculares, ya que están causadas por la alteración de los vasos arteriales pequeños, medianos o grandes de los órganos vitales. La relación entre la nefropatía

Tabla 4-5

Mortalidad (expresada como tasa por 1000 año-persona), riesgo relativo de enfermedad coronaria cardiaca (ECC), y derrame cerebral según el estado renal en personas con diabetes tipo 2.*

El riesgo relativo es la relación entre el riesgo de un evento dado en un grupo de personas y el riesgo del mismo evento en una población de referencia, cuyo riesgo relativo es de 1. En la tabla siguiente, el riesgo relativo de ECC fatal es más del doble en personas con microalbuminuria que en quienes no la tienen.

Muertes cardiovasculares y cerebrovasculares en la nefropatía diabética

	Albuminuria		
	Normo	Micro	Proteinuria
Número de personas	460	208	172
Muertes por ECC*	23,3	58,3	85,5
Riesgo relativo	1	2,39	3,85
Muertes por derrame cerebral*	8,9	22,7	23,4
Riesgo relativo	1	2,45	3,05

Adaptado de: Valmarid et al. Arch Intern Med 160:1093;2000.

diabética y otras complicaciones ha sido objeto de intenso escrutinio. La triste conclusión es que la nefropatía diabética empeora todas esas complicaciones.

Enfermedades cardiovasculares

Las complicaciones cardiovasculares son la causa más importante de muerte en personas con diabetes. El riesgo de complicaciones cardiovasculares es mucho mayor en personas con diabetes que en personas sin diabetes, y es incluso mayor en presencia de la nefropatía diabética. En personas con diabetes tipo 1 y

nefropatía, se ha calculado que el riesgo de **mortalidad** por enfermedades cardiovasculares es 40 veces mayor que en personas sin diabetes. Incluso en la fase inicial de la nefropatía diabética, cuando se

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de muerte en personas con diabetes.

Dato

presenta la microalbuminuria, las personas con diabetes tipo 2 ya corren un riesgo mayor de complicaciones cardiovasculares. De hecho, la microalbuminuria es uno de los mejores indicadores de **morbilidad** y mortalidad cardiovascular.

Es incluso un indicador más potente que el tabaquismo, la hipertensión y el colesterol alto.

En cuanto a lo que se refiere enfermedades cardiovasculares concretas, un estudio demostró que la enfermedad coronaria arterial estaba presente en el 46% de las personas con diabetes y **macroalbuminuria**, en el 26% si tenían microalbuminuria y en el 22% cuando era **normoalbuminuria**. Las personas con **enfermedad coronaria arterial** y diabetes

tienen niveles más altos de albuminuria que las personas sin diabetes.

La hipertensión es un importante factor de riesgo de **derrame cerebral** e **infarto de miocardio** en la

La incidencia de ceguera es 25 veces más alta en personas con diabetes que en la población general.

Dato

población general e incluso más relevante en personas con diabetes. La mortalidad se ve multiplicada entre 4 y 7 veces en personas con diabetes e hipertensión si la comparamos con la de las personas sin diabetes.

Las personas con diabetes tienen un perfil de lípidos anormal. Mientras que las **lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoprotein, LDL)** y los **triglicéridos** se incrementan, las **lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoprotein, HDL)** disminuyen. Este patrón de lípidos va unido a un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. La presencia de nefropatía diabética precoz empeora el perfil de lípidos anormal, aumentando con ello el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Con el avance de la nefropatía diabética hacia la proteinuria y la insuficiencia renal, el perfil de lípidos empeora aún más.

Retinopatía

La retinopatía es una complicación debilitadora de la diabetes que puede producir deficiencias visuales o ceguera. La incidencia de ceguera es 25 veces mayor en las personas con diabetes que en la población general. Además, la retinopatía diabética es

la causa más común de ceguera en personas de mediana edad (el 12% de todos los casos nuevos de los Estados Unidos cada año). La prevalencia de retinopatía se incrementa en las

personas con nefropatía diabética y empeora con el mal control glucémico, la hipertensión y la dislipidemia. La asociación de la retinopatía con la nefropatía es particularmente fuerte en la diabetes tipo 1, pero no está bien documentada en la diabetes tipo 2. Algunos grupos étnicos corren un riesgo mayor que otros.

Existe una estrecha relación entre la duración de la diabetes y los problemas nerviosos.

Dato

La retinopatía se desarrolla en etapas que van desde una fase inicial (no proliferativa) hacia otra posterior (proliferativa). Ambos tipos de lesión de la retina se caracterizan por

anormalidades de los pequeños vasos sanguíneos de la retina. El parecido de las arterias capilares de la retina con los vasos glomerulares, junto con el estrecho vínculo entre retinopatía y nefropatía, sugieren que un mecanismo común es el responsable de ambas afecciones.

Neuropatía

Las personas con diabetes podrían sufrir neuropatía, lesiones de las fibras nerviosas causadas por la diabetes. La **neuropatía periférica** produce falta de sensación y a veces dolor y debilidad en las extremidades. La **neuropatía autonómica** causa problemas en todos los órganos, incluido el tracto digestivo, el corazón y los órganos sexuales. Existe una estrecha relación entre la duración de la diabetes y los problemas nerviosos. Sin embargo, la relación entre neuropatía y nefropatía diabética está menos clara. Un estudio ha sugerido que la neuropatía podría actuar lesionando el riñón. En la diabetes tipo 1, la continua monitorización de la tensión arterial durante 24 horas mostró que la tensión arterial durante la noche en personas con nefropatía diabética seguía siendo más alta que la de las personas sin diabetes. Esta pérdida de regulación de la tensión arterial podría estar debida a la neuropatía autonómica y podría contribuir al desarrollo de la nefropatía diabética. [Ver Figura 3-3].

CAPÍTULO 5

Prevención y tratamiento de la nefropatía diabética

Estudios clínicos recientes han indicado que se puede reducir la incidencia y el ritmo de progreso de la nefropatía diabética. Este capítulo resumirá las pruebas disponibles y ofrecerá un conjunto conciso de recomendaciones para la prevención y el control de la nefropatía diabética.

Control glucémico

Varios estudios han demostrado que el control de la glucosa en sangre ralentiza el desarrollo de nefropatía diabética. Estos estudios se describen más adelante.

El **ensayo sobre el control de la diabetes y sus complicaciones (Diabetes Control and Complication Trial, DCCT)** estudió a

1.441 personas con diabetes tipo 1 durante un período de diez años. Un grupo de personas recibió un tratamiento intensivo durante este período. Éste constaba de educación en profundidad, contacto frecuente con profesionales sanitarios, automonitorización de los niveles de glucosa en sangre e inyecciones múltiples de insulina. La glucosa en sangre se mantuvo alrededor de los 8,3 mmol/l (150 mg/dl) por término medio, con un nivel de HbA1c de un 7,0%. El otro grupo siguió la que entonces era la terapia convencional, con algo de educación, un contacto menos frecuente con profesionales sanitarios, una monitorización infrecuente de la glucosa en

Dato
El control de la glucosa en sangre ralentiza el desarrollo de nefropatía diabética.

Tabla 5-1
Control de los factores de riesgo renal en personas con diabetes

Factor de riesgo	Tratamiento	Resultado del tratamiento
Hiper glucemia	Estrecho control glucémico con insulina, agentes hipoglucémicos orales, modificación del estilo de vida	Prevención de la aparición de albuminuria, posible retraso del progreso de la nefropatía
Hipertensión	Medicación: IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina, diuréticos, bloqueadores del calcio no dihidropiridínicos, bloqueadores beta Cambios del estilo de vida: restricción de sal, ejercicio, pérdida de exceso de peso	Prevención de nefropatía diabética, retraso de su progreso
Dislipidemia	Modificación del estilo de vida Medicación: estatinas , fibratos (con cuidado en caso de insuficiencia renal)	Puede retrasar el progreso de nefropatía
Tabaquismo	Dejar de fumar	Puede prevenir la nefropatía Puede retrasar su progreso

sangre y una o dos inyecciones de insulina diarias. El nivel medio de HbA1c de este grupo rondó el 9,0%. A los diez años, se evaluó la función renal de las personas cuya excreción de albúmina era normal al principio del estudio. En el grupo de tratamiento intensivo, un 50% menos de personas desarrolló nefropatía diabética en comparación con el grupo de tratamiento convencional. Sin embargo, en quienes ya tenían albuminuria al comienzo del estudio, el control glucémico intensivo no proporcionó ventaja alguna.

El **estudio sobre el futuro de la diabetes en el Reino Unido (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)** se realizó con personas con diabetes tipo 2. Los hallazgos mostraron que un control intensivo de la glucosa en sangre con agentes hipoglucémicos orales o insulina reducía el riesgo de nefropatía diabética y de otras complicaciones diabéticas microvasculares, pero no el de complicaciones macrovasculares. Para los participantes del UKPDS que sufrían sobrepeso (definido como >120% del peso corporal ideal), el efecto del agente hipoglucémico oral **metformina** en la reducción del riesgo de insuficiencia renal fue similar al de otros agentes hipoglucémicos, pero la metformina tuvo como resultado un riesgo bastante más bajo de ataque al corazón (infarto de miocardio).

En otro estudio realizado en personas con diabetes tipo 2 en Japón, quienes recibieron un control intensivo de glucosa con tres o más inyecciones de insulina diarias tuvieron un índice más bajo de nefropatía nueva o progresiva durante un período de seis años que las personas que utilizaban una terapia convencional (el 7,7% contra un 28%). Estos estudios no han demostrado el umbral para el control glucémico. Sin embargo, se ha demostrado que, cuanto menor es el nivel de HbA1c, menor es el riesgo de nefropatía. Sin embargo, esto debe sopesarse con el riesgo de **hipoglucemia** (bajos niveles de glucosa en sangre). Por lo tanto, las recomendaciones actuales para la práctica médica sugieren que los niveles

ideales de HbA1c deberían ser inferiores al 7,0% siempre y cuando no haya hipoglucemia.

Control de la tensión arterial

En personas con diabetes tipo 2 que inicialmente tengan un nivel normal de albúmina, la hipertensión aumentará el riesgo de la persona de desarrollar nefropatía diabética. En personas con diabetes (tipo 1 y tipo 2) que tengan nefropatía, la hipertensión acelerará la pérdida de función renal. Ambos efectos se pueden prevenir o limitar mediante medicación que descienda la tensión arterial (medicamentos antihipertensivos).

En personas con diabetes tipo 2 la hipertensión aumenta el riesgo de que la persona desarrolle nefropatía diabética.

Dato

Elección del medicamento

La investigación ha demostrado los efectos positivos de la terapia antihipertensiva sobre la nefropatía diabética. A finales de los años 80, algunos estudios describieron los efectos beneficiosos de un nuevo tipo de medicamentos antihipertensivos, los **inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA)**. En 1993, un estudio clínico demostró que el IECA captopril reducía de modo importante el riesgo de progreso de la nefropatía en personas con diabetes tipo 1. Estos resultados se han confirmado mediante estudios posteriores.

La investigación ha demostrado los efectos positivos de la terapia antihipertensiva sobre la nefropatía diabética.

Dato

En el **estudio para evaluar los resultados de la prevención cardiaca (Heart Outcomes Prevention Evaluation, HOPE)**, se averiguó que cuando las personas con diabetes y con tensión arterial igual de alta

eran tratadas con un IECA o un placebo, había un descenso del ritmo de progreso hacia la nefropatía que era un 24% mayor en el grupo de personas que estaban tomando el IECA.

En el **estudio sobre el uso de Ibesartán en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria (Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study)**, el tratamiento con irbesartán (un **antagonista de los receptores de angiotensina**) suministrado en dosis de 300 mg al día descendía el nivel de excreción de albúmina en la orina en un 38% y reducía el riesgo de progreso hacia la proteinuria en un 70% en comparación con los que utilizaron un **placebo**.

El estudio sobre **la reducción de los endpoints en la NIDDM con el antagonista de la angiotensina II Losartán (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan, RENAAL)** mostró que, en comparación con el tratamiento convencional por sí solo, el losartán combinado con un tratamiento convencional descendió el nivel de

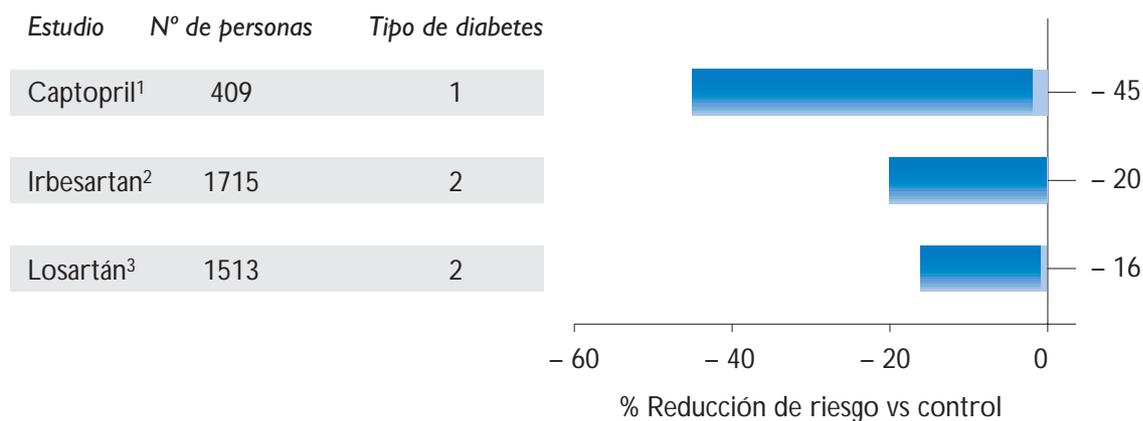
excreción de proteína en la orina en un 35% y se redujo el riesgo de enfermedad renal terminal en un 28%.

En el **ensayo sobre el uso de Ibesartán en pacientes con nefropatía diabética (Ibesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT)**, el riesgo de que se dé un descenso importante de la función renal, la aparición de enfermedad renal terminal o muerte por cualquier causa fue un 20% más bajo en personas tratadas con irbesartán que en los que se trataron con una terapia convencional, y el 23% más bajo que en quienes se trataron con amlodipina.

Un alto nivel de potasio en sangre (hiperkalemia), que pueda causar problemas de ritmo cardíaco, es un riesgo reconocido del tratamiento con IECA y antagonistas de los receptores de angiotensina utilizados en los estudios anteriormente mencionados. Sin embargo, los datos de varios **ensayos clínicos** sugieren que el riesgo es bajo. Tan sólo el 1,5% de las personas tratadas con IECA o antagonistas del receptor de angiotensina II se retiraron de los ensayos debido a la hiperkalemia, y no se documentó ninguna

Figura 5-1

Efecto de los IECA o los bloqueadores del receptor de angiotensina II sobre la enfermedad renal terminal en la nefropatía diabética.



Los resultados de tres grandes estudios clínicos demuestran que el riñón está mejor protegido si se utilizan los agentes mencionados anteriormente que si se usa tan sólo el control de la tensión arterial.

Adaptado de: Lewis et al, *N Engl J Med* 329:1456;1993 • Lewis et al, *N Engl J Med* 345:851;2001 • Brenner et al, *N Engl J Med* 345:861;2001

muerte vinculada a la hiperkalemia en ningún grupo de tratamiento.

Se han utilizado otros tipos de medicamentos para reducir la tensión arterial en la nefropatía diabética. Los **bloqueadores de los canales de calcio de dihidropiridina** (como nifedipina y amlodipina) podrían empeorar la proteinuria y acelerar el progreso de la nefropatía diabética. Estos hallazgos son contrarios a los efectos de los bloqueadores de los canales de calcio no de dihidropiridina, (como diltiazem y verapamil) que podrían disminuir la proteinuria y reducir el paso de grandes proteínas a través del filtro renal en personas con nefropatía por diabetes tipo 2. A cualquier nivel de control de la tensión arterial, las personas con diabetes que fueron tratadas con bloqueadores de los canales de calcio de dihidropiridina tuvieron una proteinuria más grave y un descenso más rápido del índice de filtrado glomerular que

quienes fueron tratados con otros agentes antihipertensivos. Sin embargo, en el estudio RENAAL, el efecto del losartán sobre la reducción del riesgo de eventos renales no disminuyó con el uso simultáneo de bloqueadores de los canales de calcio de dihidropiridina.

Los **bloqueadores beta** también podrían resultar beneficiosos en el tratamiento de la nefropatía diabética. En el UKPDS, los bloqueadores beta y los IECA fueron igualmente eficaces a la hora de disminuir la incidencia de microalbuminuria y proteinuria en personas con diabetes tipo 2. Un estudio que utilizó a personas con nefropatía **manifiesta** también descubrió que los bloqueadores beta y los IECA tenían un efecto de protección similar sobre la función renal. La cuestión de si los bloqueadores beta ofrecen tanta protección renal como los antagonistas de los receptores de angiotensina II necesita ser respondida mediante una comparación directa de las dos

Tabla 5-2

Resumen de resultados de los ensayos escogidos

Tipo de diabetes	Estudio	Tratamiento	Resultados
PREVENCIÓN PRIMARIA			
Tipo 1	DCCT	Control glucémico	El tratamiento intensivo retrasa la aparición de microalbuminuria
Tipo 2	UKPDS-35	Control glucémico	La reducción de los niveles de HbA1c va asociada a una reducción de la incidencia de nefropatía
	UKPDS-39	Control de la tensión arterial	Los IECA y el atenolol retrasan la aparición y el progreso de microalbuminuria
	ABCD		Los IECA reducen los eventos cardíacos
PREVENCIÓN SECUNDARIA			
Tipo 1	Captopril Estudio	Control de la tensión arterial	Los IECA deceleran el progreso hacia macroalbuminuria e insuficiencia renal terminal
Tipo 2	IRMA IDTN RENAAL	Control de la tensión arterial	Los bloqueadores del receptor de angiotensina II deceleran el progreso hacia la enfermedad renal
	UKPDS 33	Control glucémico	El tratamiento intensivo ralentiza el progreso de las lesiones microvasculares

clases de medicamentos. Ningún gran estudio ha comparado los efectos de los **diuréticos**, los bloqueadores beta o los bloqueadores de los canales de calcio con los efectos de los IECA o los antagonistas de los receptores de angiotensina en personas con diabetes que tienen proteinuria.

Combinación de medicamentos antihipertensivos

Habitualmente se necesita más de un medicamento para obtener el control ideal de la tensión arterial en personas con diabetes. Esto se confirma mediante los estudios IDNT y RENAAL. Por lo tanto, la cuestión que nos planteamos es cuál es la mejor combinación de medicamentos. Los efectos favorables de los IECA y los antagonistas del receptor de angiotensina II sobre la proteinuria se ven aumentados por la restricción de la sal en la

dieta (sodio) y por la administración simultánea de diuréticos o bloqueadores de los canales de calcio no de dihidropiridina. En un estudio a corto plazo realizado con personas con diabetes tipo 2 y microalbuminuria, el tratamiento

Todos los estudios sobre diabetes tipo 1 y tipo 2 sugieren que, cuanto más baja sea la tensión arterial, más bajo será el riesgo de desarrollo de nefropatía, y más lento su progreso.

Dato

combinado con lisinopril y candesartán fue más eficaz en la reducción de la tensión arterial y la albuminuria que cualquiera de los medicamentos por si solos.

Tensión arterial ideal

Todos los estudios sobre diabetes tipo 1 y 2 sugieren que, cuanto más baja sea la tensión arterial, más bajo será el riesgo de desarrollo de nefropatía y más lento será su progreso. Sin embargo, el ámbito óptimo de la tensión arterial en personas con diabetes tipo 2 no está claro. En ensayos recientes en los que participaron personas con diabetes tipo 2, no hubo más eventos cardiovasculares cuando la tensión arterial diastólica estaba entre los 70 y los 84 mm Hg que cuando estaba a 85 mm Hg o más. Sin embargo, si la tensión arterial era inferior a los 70 mm Hg, los índices de eventos cardiovasculares aumentaban en un 11% por cada reducción adicional de 5 mm Hg, con un aumento de la mortalidad. Por lo tanto, podría no ser recomendable reducir la tensión arterial diastólica por debajo de los 70 mm Hg.

Tratamiento de la dislipidemia

La dislipidemia es común en personas con diabetes, especialmente en las que tienen proteinuria. Un análisis de 13 ensayos controlados (que abarcan a un total de 362 personas, 253 de las

Tabla 5-3
Recomendaciones actuales para la práctica del control de la nefropatía diabética

Variable	Objetivo
Glucosa en sangre	HbA _{1c} < 7 %
Tensión arterial sistólica	<125 mm Hg
Tensión arterial diastólica	< 75 mm Hg
Colesterol LDL	< 3,0 mmol/l (115 mg/dL)
Proteína en la dieta	< 0,8 g por Kg de peso corporal por día
Otras medidas	Dejar de fumar, perder peso, ejercicio físico, moderar la ingestión de alcohol

Adaptado de: Remuzzi et al. N Engl J Med 346:1145; 2002.

cuales tenía diabetes) mostró que los agentes reductores del colesterol (estatinas) descendían la proteinuria y mantenían el índice de filtrado glomerular en personas con enfermedad renal crónica; efectos que no se explican plenamente mediante una reducción del colesterol en sangre.

Restricción de proteína en la dieta

Se ha sugerido, a partir de estudios experimentales, que reducir la ingestión de proteína en la dieta puede proteger el riñón de la pérdida de función. De hecho, un estudio en el que participaron personas con diabetes tipo 1 y nefropatía mostró que, en comparación con una alta ingestión de proteína y fósforo, la restricción de proteína y fósforo (0,6 g de proteína por kilogramo de peso corporal al día y de 500 a 1000 mg de fósforo al día) reducía el ritmo de descenso del índice de filtrado renal, descendía la tensión arterial y estabilizaba la función renal en algunas personas.

La restricción de ingestión de proteína a 0,8 g por kilogramo de peso corporal al día, cantidad que corresponde alrededor del 10% de la ingestión calórica total diaria (lo cual es

Reducir la ingestión de proteína en la dieta puede proteger al riñón de la pérdida de función.

Dato

coherente con la cantidad diaria permitida por las recomendaciones) también reduce el ritmo de progreso hacia la enfermedad renal terminal en personas con diabetes tipo 1. Esto se ha

estudiado de manera rigurosa tan sólo en personas con diabetes tipo 1. No ha habido grandes estudios al azar sobre restricción proteica en personas con diabetes tipo 2, pero también podría resultar beneficiosa para quienes tienen diabetes tipo 2.

Dejar de fumar

El tabaquismo, además de aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de nefropatía en personas con diabetes tipo 2 y va unida a una aceleración de la pérdida de función renal. Dejar de fumar por sí solo puede reducir el riesgo de progreso de la enfermedad en un 30%, lo cual quiere decir que dejar de fumar puede resultar ser una medida más eficaz que cualquier otra intervención farmacológica.

Dejar de fumar por sí solo puede reducir el riesgo de progreso de la enfermedad en un 30%, lo cual quiere decir que dejar de fumar puede resultar ser una medida más eficaz que cualquier otra intervención farmacológica.

Dato

Recomendaciones

En conclusión, los estudios clínicos han proporcionado gran cantidad de información que permite el desarrollo de una serie de recomendaciones que tienen como objetivo prevenir el desarrollo de nefropatía diabética, reduciendo el riesgo de progreso de la enfermedad y previniendo las complicaciones cardiovasculares.

Modos de prevenir la nefropatía:

- dejar de fumar
- cambios del estilo de vida como pérdida de peso, ejercicio y reducción de la ingestión de alcohol
- control de la hipertensión
- estrecho control glucémico
- tratamiento de la dislipidemia
- restricción moderada de la ingestión de proteína en la dieta

Si los IECA o los antagonistas del receptor de angiotensina II no son suficientes para conseguir la tensión arterial ideal, entonces debería añadirse otra medicación. Un bloqueador beta o un diurético son los siguientes medicamentos antihipertensivos a añadir, seguidos por un bloqueador de canal de calcio no de dihidropiridina en caso de que siga sin controlarse la tensión arterial. Los bloqueadores del canal de calcio de dihidropiridina o los **bloqueadores alfa** tan sólo deberían plantearse cuando no se consiga la tensión arterial ideal mediante el uso de estos u otros agentes.

Se recomienda el mismo enfoque para personas con hipertensión y normoalbuminuria con el fin de retrasar o prevenir la nefropatía. Si se toleran, también son recomendables los medicamentos que inhiben el sistema renina-angiotensina para las personas **normotensas** con microalbuminuria o macroalbuminuria; el objetivo principal en dichas personas es la reducción del nivel de albúmina.

Aunque aún no se han diseñado estudios sobre estatinas específicamente que analicen su utilización en personas con enfermedad renal, los datos disponibles sugieren que estos medicamentos podrían no sólo reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares sino que también reducirían la pérdida de función renal.

La primera opción para el tratamiento de la tensión arterial debería ser un IECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II porque descenden tanto la tensión arterial como la albuminuria. Debería utilizarse inicialmente una dosis baja. La dosis debería ajustarse hacia arriba, hasta donde la tolere el paciente, para conseguir una **presión sistólica** por debajo de los 125 mm Hg y una **presión diastólica** por debajo de los 75 mm Hg.

Se debería revisar el potasio y la creatinina en suero a todas las personas tras siete días de iniciarse el tratamiento con estos medicamentos y tras cualquier aumento de la dosis.

Tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal en personas con diabetes

Las personas con diabetes e insuficiencia renal avanzada normalmente tienen muchas más complicaciones que las personas con diabetes que no tienen enfermedad renal.

Las complicaciones de la diabetes tales como la enfermedad ocular diabética (retinopatía), las lesiones nerviosas (neuropatía) y las enfermedades cardiovasculares son todas mucho más comunes en las personas con diabetes cuando tienen nefropatía diabética. Por lo tanto, además de las medidas específicas destinadas a controlar la insuficiencia renal, se debe dedicar un esfuerzo intensivo a la identificación y el control de estos otros problemas. Es vital examinar ojos y pies con regularidad y evaluar la enfermedad vascular.

Otros problemas comunes, específicos de la insuficiencia renal crónica terminal, se enumeran en la tabla 6-1 y se comentan más adelante.

Problemas de control de la insuficiencia renal crónica terminal en personas con diabetes

Tensión arterial

A cualquier nivel de filtrado renal, la tensión arterial tiende a ser más alta en las personas con diabetes si la comparamos con la de las personas sin diabetes.

Tabla 6-1

Principales complicaciones microvasculares y macrovasculares en personas con nefropatía diabética

Complicaciones microvasculares

- ◆ Enfermedad ocular diabética (retinopatía)
- ◆ Lesiones de los nervios que van a los pies (neuropatía periférica) y a los órganos internos (neuropatía autonómica), que producen:
 - Retrasos en el vaciado estomacal, con náuseas y vómitos
 - Pobre movimiento intestinal, con diarrea y estreñimiento
 - Dificultad para vaciar la vejiga urinaria (inestabilidad del detrusor)
 - **Angina de pecho**, pero indolora
 - Impotencia
 - Hipertensión cuando se está acostado pero tensión alta cuando se está de pie

Complicaciones macrovasculares

- ◆ Enfermedad coronaria cardíaca, agrandamiento del corazón (hipertrofia ventricular izquierda), insuficiencia cardíaca
- ◆ Derrame cerebral (enfermedad cerebrovascular)
- ◆ Mala circulación hacia las piernas y los pies (enfermedad vascular periférica)

Complicaciones micro y macrovasculares simultáneas

- ◆ Ulceración del pie, infección, falta de riego sanguíneo, llevando todo ello a la amputación

Las complicaciones diabéticas como la enfermedad ocular diabética (retinopatía), las lesiones nerviosas (neuropatía) y la enfermedad cardiovascular son todas mucho más comunes en personas con diabetes cuando tienen nefropatía diabética.

Dato

Las causas principales son la retención de sal (sodio) y la actividad inapropiada del sistema hormonal renina angiotensina que afecta a la tensión arterial. Esto influye en la elección de la medicación que se utilice para controlar la tensión arterial. Deben utilizarse en primer lugar: la restricción de sal en la dieta, la utilización de tabletas de agua (diuréticos) que

ayuden a la excreción de sodio, los inhibidores de las enzimas conversoras de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina, que inhiben el sistema renina angiotensina. Se irán añadiendo otros medicamentos según sea necesario. En general, se necesitan al menos tres o cuatro tipos distintos de pastillas para obtener un control de la tensión arterial adecuado en la insuficiencia renal crónica terminal.

Control de la glucosa en sangre

El control de la glucosa en sangre podría resultar difícil. La enfermedad renal por sí misma hace que los tejidos del organismo respondan peor ante la insulina en circulación, de modo que podría ascender el nivel de glucosa en sangre. Sin embargo, al fallar los riñones, cada vez se excreta en la orina menos cantidad de la insulina o las tabletas que se utilizan para reducir la glucosa en sangre. Por lo tanto, puede acumularse en la corriente sanguínea y hacen descender demasiado el nivel de glucosa en sangre, causando hipoglucemia. La pérdida de apetito en la enfermedad terminal, con una pérdida de peso importante, también podría contribuir a descender los niveles de glucosa en sangre. La metformina, un tipo de pastilla que se utiliza para descender la glucosa en sangre, debería dejar de suministrarse cuando la creatinina sérica sea $>150 \mu\text{mol/l}$, ya que hay riesgo de que se

acumule ácido láctico en la sangre. Podría ser necesario reducir las dosis de otros tipos de pastillas y de insulina. La insulina, que habitualmente se suministra en dosis pequeñas, cada vez se utiliza más para conseguir un control satisfactorio de la glucosa en sangre.

Nutrición

La malnutrición es otro problema potencialmente grave, particularmente durante periodos agudos de enfermedad y de ayuno. Mientras que reducir moderadamente la ingestión de proteína en la dieta (alrededor de 1g por Kg. de peso corporal al día) es importante para ayudar a decelerar la pérdida de función renal, debe evitarse una fuerte restricción de proteína en la dieta. Muchas personas pierden una gran cantidad de peso por anorexia. La malnutrición es un potente indicador de mortalidad y su presencia indica la necesidad de comenzar a tiempo con la terapia de reemplazo renal. La evaluación y el asesoramiento sobre la dieta por parte de un dietista con conocimientos especializados sobre diabetes y enfermedad renal es esencial para obtener una dieta equilibrada.

Insuficiencia renal crónica aguda

Cuando las personas con diabetes y enfermedad renal terminal se ponen enfermas por cualquier otra razón, corren el riesgo de que su función renal sufra una caída repentina, la "insuficiencia renal crónica aguda". Las causas más comunes son las exploraciones cardiovasculares de emergencia que utilizan tintes para rayos x, las infecciones graves con envenenamiento sanguíneo (septicemia) y la insuficiencia cardíaca con un bajo rendimiento cardíaco o shock. No es raro que este deterioro agudo de la función renal sea lo suficientemente grave como para necesitar de diálisis de emergencia. A menudo, los riñones no se recuperan y se necesita diálisis a largo plazo. Esta insuficiencia renal aguda irreversible tiene una perspectiva particularmente mala para la persona.

Anemia

Uno de los grandes avances de la última década ha sido el reconocimiento de que la anemia es una importante complicación de la enfermedad renal avanzada y que el tratamiento de la anemia mejora la calidad de vida y reduce el riesgo cardiovascular y el riesgo de muchas otras complicaciones. Es interesante que con cualquier grado dado de fallo renal, los efectos de la anemia son más graves en personas con diabetes en comparación con las personas sin diabetes.

La anemia es una importante complicación de la enfermedad renal avanzada.

Dato

Normalmente, los riñones fabrican la hormona química eritropoyetina, la cual estimula a la médula ósea para que produzca glóbulos rojos. En personas con

diabetes (particularmente con diabetes tipo 1), incluso al principio de desarrollar insuficiencia renal, la médula ósea responde peor a la eritropoyetina. Esto podría estar relacionado con, y quizá causado por, la neuropatía autonómica. Según va fallando más la función renal, se va produciendo cada vez menos eritropoyetina y la anemia se agrava. Los individuos con anemia y bajos niveles de eritropoyetina en sangre pierden función renal más rápidamente. Sin embargo, no se sabe si tratar la anemia ralentiza el índice de pérdida de función renal. En las complicaciones microvasculares diabéticas (enfermedades oculares y nerviosas), hay falta de riego sanguíneo hacia los tejidos, y, por lo tanto, niveles bajos de oxígeno en los tejidos (hipoxia). El oxígeno lo transportan en la sangre los glóbulos rojos. En la anemia, hay menos glóbulos rojos y por lo tanto llega menos oxígeno a los tejidos. Esto podría empeorar las complicaciones microvasculares de la diabetes. Varios estudios están desarrollándose en la actualidad para analizar si suministrar eritropoyetina sería beneficioso para las lesiones diabéticas oculares y nerviosas.

Las personas con insuficiencia renal crónica terminal y anemia deberían recibir el tratamiento apropiado. Este podría constar de pastillas de hierro o inyecciones de eritropoyetina.

Enfermedad renal ósea (Osteodistrofia renal)

Al fallar los riñones, estimulan otras glándulas del organismo que se denominan glándulas paratiroides. Las glándulas paratiroides producen una hormona química denominada paratiroidea, que actúa sobre los huesos haciendo que aumente el fallo óseo. Sin embargo, esta complicación es relativamente rara en personas con diabetes: lleva mucho tiempo que las glándulas paratiroides se vuelvan hiperactivas y la insuficiencia renal se desarrolla a un ritmo relativamente rápido en la diabetes. Además, los niveles de glucosa en sangre e insulina podrían ayudar a proteger la glándula paratiroidea. Sin embargo, en algún caso podría ser necesario tratar la enfermedad renal ósea con calcio o vitamina D.

Inicio de la terapia de reemplazo renal

La mayoría de los especialistas en riñón (nefrólogos) debería estar de acuerdo en que la terapia de reemplazo renal debería comenzarse antes en las personas con diabetes que en las personas sin diabetes, cuando el índice de filtrado glomerular es de aproximadamente 15 ml/min. Podría justificarse un inicio aún más temprano en casos particulares si la sobrecarga de fluidos (hipervolemia) y la tensión arterial son muy difíciles de controlar, si la persona es anoréxica o si los vómitos o el retraso del vaciado estomacal (gastroparesis) por insuficiencia renal son graves. Es importante tomar una decisión individual sobre cuándo comenzar la diálisis basándose en el conjunto de la persona y no apoyarse sólo en los niveles de función renal.

No hay duda de que el transplante de riñón, particularmente si se combina con el

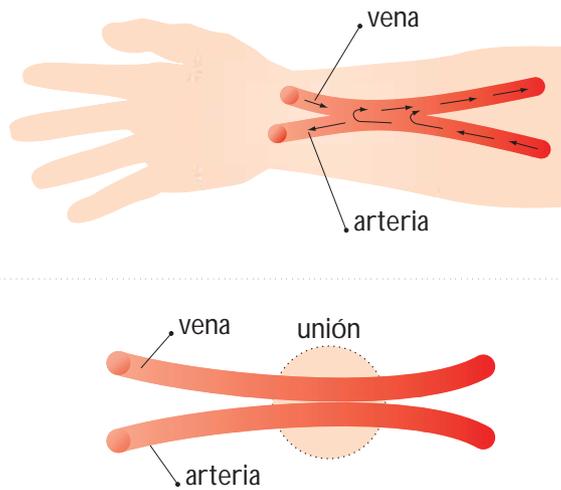
Opciones de tratamiento para la persona con diabetes en la insuficiencia renal crónica terminal:

- Hemodiálisis
- Diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC)
- Transplante

transplante de páncreas, ofrece una supervivencia óptima y la mejor calidad de vida posible. Es con toda seguridad el procedimiento óptimo para las personas jóvenes con diabetes tipo 1. Si el transplante se realiza en personas de más edad con diabetes tipo 2, normalmente tan sólo se efectúa un transplante de riñón. Siempre que se investiguen y se traten agresivamente las **enfermedades macrovasculares** antes del transplante, el resultado del transplante en personas con diabetes es bueno. Si esto no se hace, las personas probablemente mueran muy rápidamente de una enfermedad vascular.

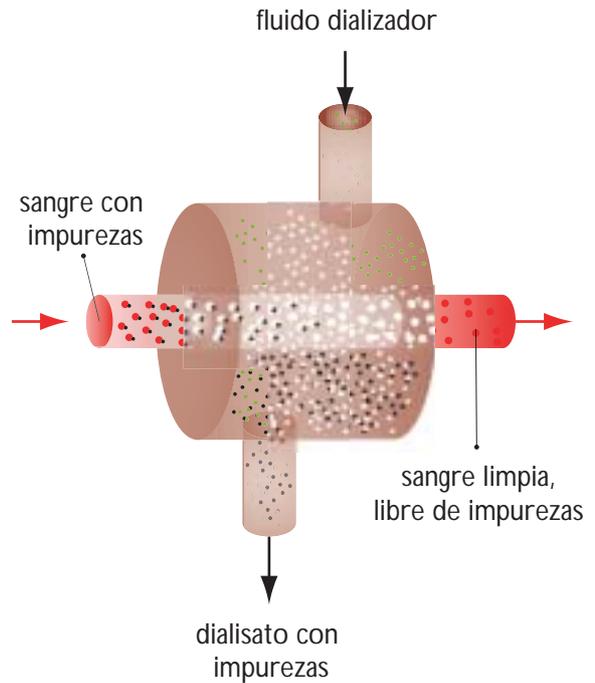
Figura 6-1 : Fístula

La fístula se crea quirúrgicamente mediante una operación menor. El cirujano une una vena a una arteria normalmente en la zona de la muñeca. Ésta aumenta enormemente el flujo y la presión sanguínea de la vena, que se hace mucho mayor. Esto significa que se pueden insertar agujas fácilmente para realizar la diálisis.



Adaptado de: Australian Kidney Foundation

Figura 6-2
Riñón artificial (dializador)



Adaptado de: Australian Kidney Foundation

Desgraciadamente, debido a la limitada disponibilidad de órganos, la gran mayoría de las personas con diabetes tipo 2 no reciben un transplante sino un tratamiento, ya sea mediante hemodiálisis o DPAC.

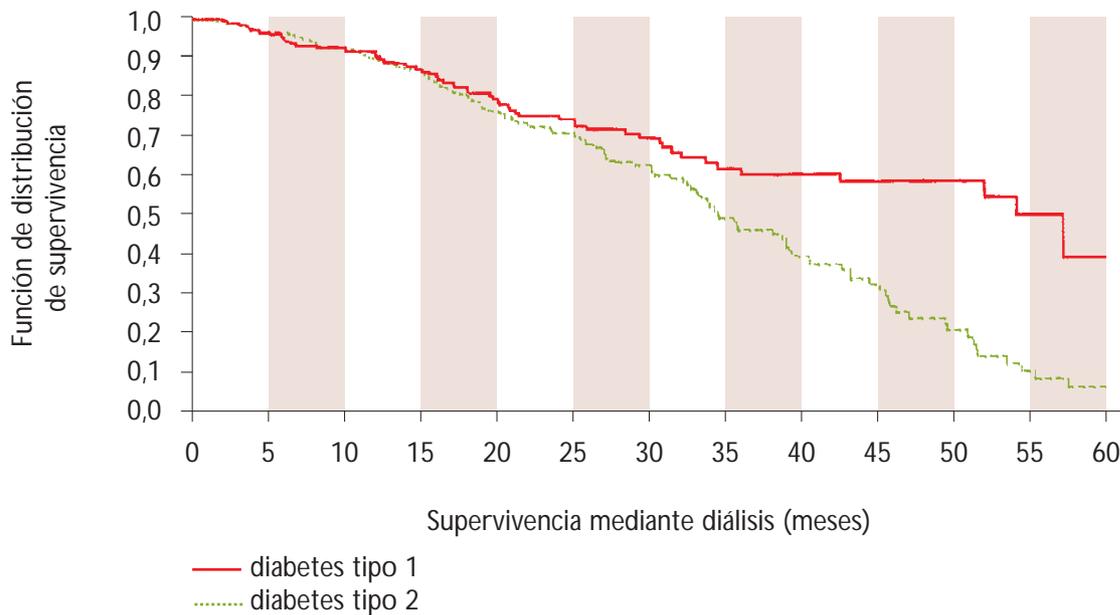
Hemodiálisis

En la hemodiálisis, la persona se conecta a una máquina de diálisis sanguínea durante varias horas de 2 a 3 veces por semana. La sangre circula alrededor de un filtro artificial en la máquina de diálisis, de modo que los productos de desecho y las toxinas se retiran y la sangre "limpia" vuelve a la persona. Muchas personas van a hacerse a un hospital, pero algunas tienen máquinas de diálisis en casa. [Ver figura 6-2]

La hemodiálisis requiere un buen acceso a la circulación, así que se debe abrir una fístula. En este procedimiento, una arteria y una vena se conectan directamente entre sí para crear un

Figura 6-3

Función de distribución de supervivencia de 412 personas con diabetes (181 tipo 1 y 231 tipo 2) con enfermedad renal terminal



Adaptado de: Koch et al, 1998

vaso sanguíneo con una presión relativamente alta. Este vaso sanguíneo se utiliza entonces para conectar la circulación a la máquina de diálisis sanguínea. Es importante que este acceso se cree un tiempo antes de que la persona necesite diálisis, normalmente cuando el índice de filtrado glomerular sea de 20-25 ml/min.

Esta fístula normalmente se forma a partir de las venas del antebrazo o la parte superior del brazo, así que es importante que las venas del brazo no estén dañadas por frecuentes extracciones de sangre. Por lo general, al acercarse el paciente a la insuficiencia renal crónica terminal, las muestras de sangre se deberían tomar de las venas del dorso de la mano. Es necesario que sea un cirujano dedicado y preparado quien realice la fístula. Las fístulas podrían no funcionar igual de bien en personas con diabetes como en personas sin diabetes.

Si la arteria está lesionada por enfermedad vascular, el flujo de sangre que atraviesa la fístula podría no ser el adecuado. Si éste fuera

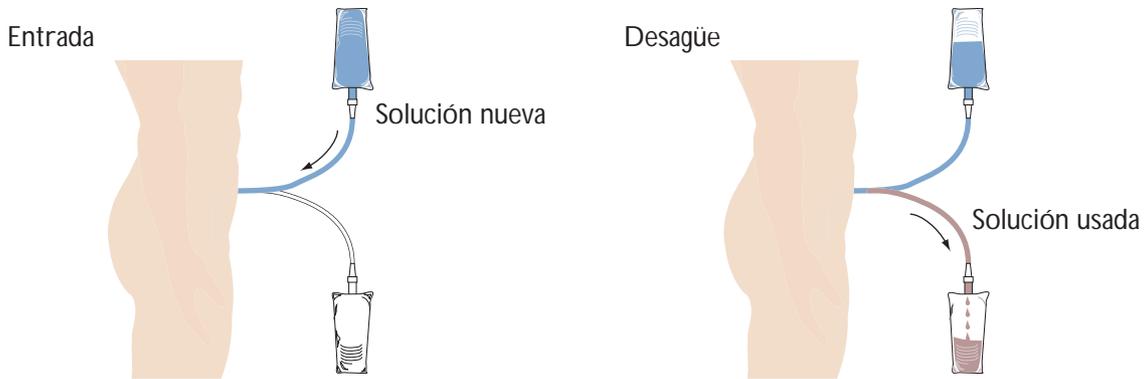
el caso, podría ser necesario crear otra fístula, en una zona superior del brazo.

La supervivencia de las personas hemodializadas varía ampliamente según países. Es especialmente pobre en los EEUU y en el norte de Europa, mejor en los países mediterráneos y especialmente alta en los países asiáticos. Esta diferencia refleja el distinto riesgo cardiovascular de la población base y apunta hacia las enfermedades cardiovasculares como causa principal de muerte. La manera más frecuente de morir es la **muerte súbita**, seguida del infarto de miocardio y la insuficiencia cardiaca congestiva. En 1998, Kock informó que la supervivencia tras 5 años en personas con diabetes tipo 2 era del 5% y en el tipo 1 del 30%, cifras que corresponden con la supervivencia de personas con cáncer de estómago que ya ha hecho metástasis. En informes más recientes, la supervivencia de los pacientes ha mejorado, pero sigue siendo más pobre que en personas sin diabetes que necesitan hemodiálisis.

Figura 6-4: DPAC Diálisis

La solución recoge los productos de desecho y el exceso de fluido de la sangre e introduce en su lugar nueva solución de diálisis, de modo que el proceso de limpieza puede comenzar de nuevo.

La solución para la diálisis fluye a través de un tubo hacia la cavidad peritoneal.



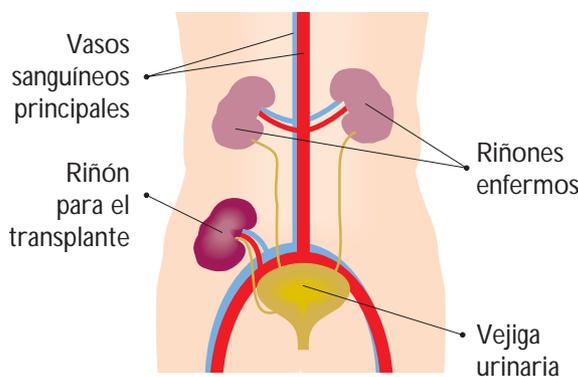
Adaptado de: Renal Resource Centre, Australia

En las personas que necesitan hemodiálisis, los principales problemas están relacionados con el acceso vascular a la diálisis, el control de la tensión arterial y las complicaciones de las enfermedades macrovasculares, en particular la amputación de la pierna y el derrame cerebral. Podría resultar extremadamente difícil conseguir un buen control de la tensión arterial cuando la persona está de pie sin episodios de tensión arterial baja (hipotensión) durante la diálisis.

Diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC)

En la DPAC, se inserta un tubo a través de la pared abdominal hacia el espacio que rodea los órganos internos, el espacio peritoneal. El fluido puede entonces introducirse en este espacio peritoneal. La membrana que recubre el interior de la cavidad abdominal actúa como filtro, de modo que los productos de desecho y las toxinas de la sangre se envían a través de la membrana hacia el fluido. Tras varias horas, el fluido se filtra, llevando consigo las toxinas y los productos de desecho. Este procedimiento se realiza de 3 a 4 veces al día, y generalmente es el mismo paciente quien lo hace desde casa.

Figura 6-5
Transplante de riñón



Adaptado de: Australian Kidney Foundation

Hoy día sólo una minoría de personas con diabetes utilizan la DPAC. Según el Sistema de Datos Renales de los EEUU, el 7,1% de las personas con diabetes realiza DPAC, el 75,4% recibe hemodiálisis de mantenimiento y al 17,5% se le realiza un transplante. Las ventajas de la DPAC son: que no es necesario acceso a la circulación, y que la retirada del fluido y los productos de desecho tiene lugar de manera continuada, reduciendo el riesgo de grandes altibajos de la tensión arterial y de los niveles de productos de desecho y toxinas en sangre.

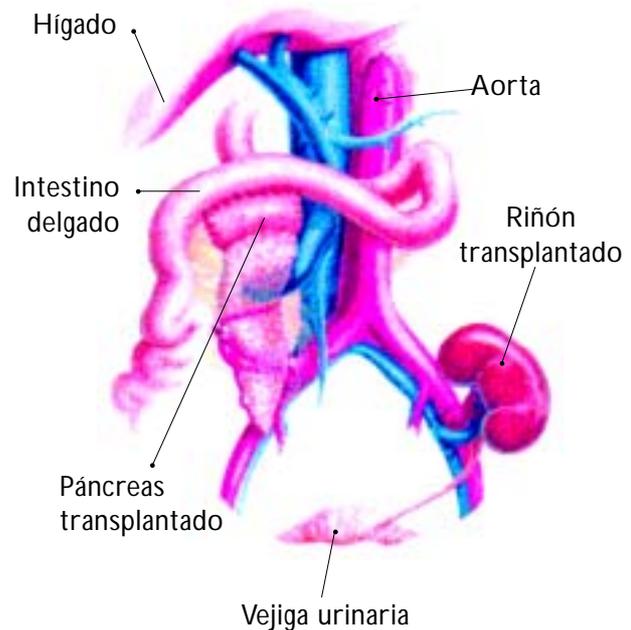
La principal desventaja es el riesgo de que penetre una infección en la cavidad abdominal (peritonitis). Un reciente informe sugirió que el riesgo de muerte era un 23% más alto en personas con diabetes que realiza DPAC en comparación con las que realizan hemodiálisis, particularmente en personas con muestras de enfermedad coronaria cardiaca. Sin embargo, esto podría suceder porque las personas con enfermedad coronaria cardiaca grave tienen menos probabilidades de poder realizarse hemodiálisis debido a los problemas de acceso vascular.

La solución usada para la diálisis se filtra desde la cavidad peritoneal, transportando consigo los productos de desecho y el exceso de fluido de la sangre que salen del organismo.

Transplante

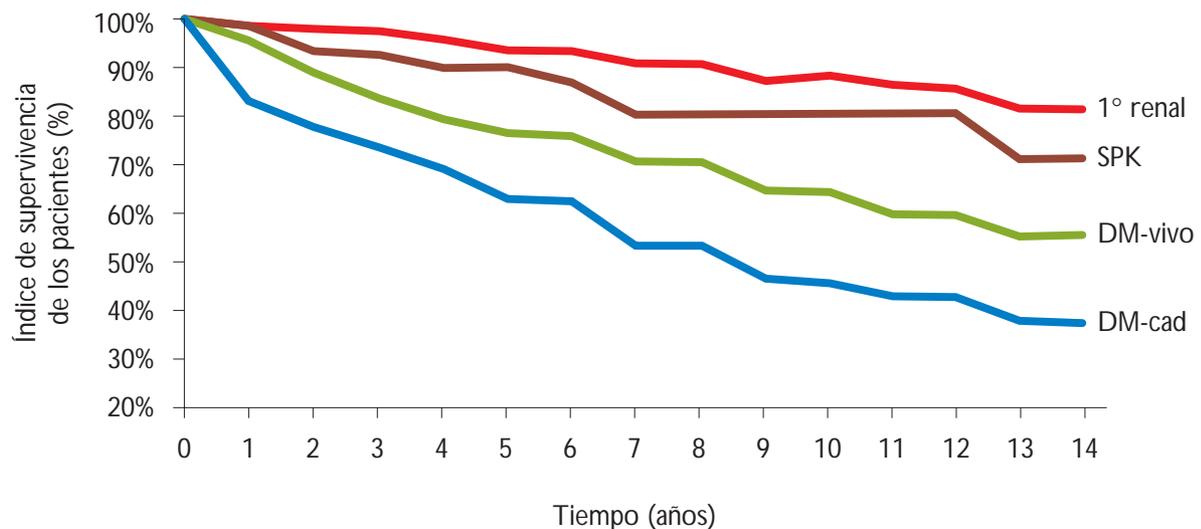
El índice de supervivencia de las personas con diabetes que reciben transplantes no es tan bueno como el de las personas sin diabetes que reciben un transplante. Sin embargo, éste no es un argumento en contra de los

Figura 6-7
Imagen de páncreas y riñón transplantados



Cortesía del sistema médico de la Universidad de Maryland
Adaptado de Becker et al, 2000

Figura 6-6
Cálculos de supervivencia del paciente tras el transplante simultáneo de páncreas-riñón, (SPK) transplante de riñón de donante cadavérico (DM-cad) o vivo (DM-vivo) en personas con diabetes comparado con el primer transplante de riñones cadavéricos (1° renal) en personas sin diabetes.



Adaptado de: Becker et al, 2000

transplantes. De hecho, los beneficios del transplante de riñón son mayores en la persona con diabetes en comparación con la persona sin diabetes. Los informes han demostrado que el porcentaje de ventaja de supervivencia en personas con diabetes que reciben transplantes en comparación con las personas hemodializadas en lista de espera para un transplante es mejor que la ventaja de supervivencia respectiva en quienes no tienen diabetes.

En un principio hay cuatro opciones de transplante:

- Transplante sólo de riñón
- Transplante combinado de riñón y páncreas
- Transplante de páncreas tras el transplante de riñón
- Transplante de riñón y de células de islote pancreático

Este último procedimiento es aún experimental. Un estudio comparó la supervivencia de los pacientes con la supervivencia del riñón injertado en distintas estrategias de transplante y mostró que el transplante combinado de riñón y páncreas ofrecía los mejores resultados, casi comparables con los de las personas sin diabetes. Una alternativa es transplantar primero un riñón, normalmente de un donante vivo y después en una fase posterior realizar el transplante de páncreas.

Debido al alto riesgo de enfermedad vascular en personas con enfermedad renal terminal, antes del transplante es importante realizar exámenes en profundidad para ver si hay enfermedad coronaria arterial, derrame cerebral y enfermedad vascular periférica. Normalmente es necesario realizar un estudio con tinte para rayos X para visualizar directamente las arterias que transportan la sangre hacia el corazón. La enfermedad vascular debe tratarse tan agresivamente como sea necesario, incluso mediante cirugía para instalar un bypass si hiciese falta, antes del transplante.

El sistema inmune del organismo reconocerá un órgano transplantado como "extraño" y lo

atacará, produciendo el rechazo del órgano y el fracaso. Se necesitan grandes dosis de medicamentos que supriman el sistema inmune del organismo (inmunosupresores) para prevenir el rechazo. Antiguamente, los tratamientos con inmunosupresores incluían grandes dosis de hormonas **esteroides**. Estas hormonas esteroides generaban una serie de complicaciones como el aumento de los niveles de glucosa en sangre e infecciones. En años recientes, los resultados del transplante en personas con diabetes han mejorado enormemente gracias al uso de regímenes con una novedosa medicación inmunosupresora baja o libre de esteroides.

Los resultados del transplante de **islotas** aún no son buenos, aunque el grupo de Edmonton ha informado sobre un transplante de islote con éxito que ha conseguido la independencia de la insulina en 7 personas consecutivas utilizando un régimen inmunosupresor libre de esteroides con los medicamentos sirolimus, tacrolimus y taclizumab. Este procedimiento se está evaluando en la actualidad en un ensayo dirigido en varios centros.

Los costes del tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal

Los costes de la diálisis o el transplante son altos. La diálisis cuesta alrededor de 35.000 USD por persona al año.

Las cifras para el transplante de riñón son de 15.000 USD durante el primer año y de 6.000 USD anuales a partir del segundo año.

La cifra aumenta en el transplante combinado de riñón-páncreas. Por lo tanto, los esfuerzos por prevenir el desarrollo de enfermedad renal terminal son extremadamente importantes.

La diálisis cuesta alrededor de 35.000 USD por persona al año.

Dato

CONCLUSIÓN

El camino a seguir

El contenido de esta publicación no deja ninguna duda al lector acerca de la magnitud de los problemas que plantea la nefropatía diabética, que es causa principal de enfermedad, muerte y costes sanitarios. También está claro que estos problemas son mundiales en cuanto a su perspectiva y que están empeorando con rapidez. La buena noticia es que es posible actuar para ralentizar o detener el desarrollo de la nefropatía diabética. Sin embargo, sin duda alguna, el momento de actuar es ahora. Se debe actuar a cuatro niveles:

1. **Prevención**
2. **Tratamiento**
3. **Educación/Concienciación**
4. **Investigación**

Prevención

La inversión en estrategias de prevención primaria y secundaria es posiblemente la medida más eficaz a largo plazo, tanto en términos humanos como económicos. Es necesario adoptar un enfoque inflexible desde varios frentes que prevenga o ralentice el progreso de la nefropatía diabética. Los aspectos fundamentales de prevención incluyen:

Promover una vida sana

La prevención primaria de la diabetes mediante la modificación del estilo de vida tiene la ventaja de que ayudará a un mismo tiempo a reducir otros factores de riesgo de nefropatía diabética como son la hipertensión y la dislipidemia. Los cambios del estilo de vida necesarios se pueden resumir simplemente mediante el eslogan de la FID «Comer menos, caminar más».

Rastreo para detectar diabetes y nefropatía diabética

Los rastreos posibilitarían la intervención en las primeras fases de la nefropatía diabética, mediante la prevención o la ralentización del progreso hacia la enfermedad terminal. Sin embargo, debemos reconocer que se podría producir un aumento a corto plazo del uso de recursos como resultado de un aumento de la identificación de nuevos casos. Esto debería verse como una ventaja más que como una desventaja, ya que la detección precoz tiene beneficios obvios a largo plazo.

Inversión en programas nacionales

Los programas nacionales destinados a la prevención primaria y secundaria de la diabetes y la nefropatía diabética pueden integrarse o vincularse a otros programas sanitarios o medioambientales.

Tratamiento

Es necesario que haya recursos sanitarios adecuados disponibles no sólo para la prevención, sino también para el tratamiento de la diabetes y la nefropatía diabética una vez establecidas. Esto significa la provisión de un tratamiento médico esencial de modo que se pueda asegurar el mejor pronóstico posible. Como mínimo deberíamos intentar conseguir una reducción importante del número de personas con diabetes que desarrolla insuficiencia renal crónica terminal. Debería haber acceso a diálisis o a transplante de riñón a disposición de todo el mundo, con transplante de páncreas o de células de islote según sea lo adecuado.

Educación / Concienciación

La educación y la concienciación a todos los niveles y estratos sociales es la clave del éxito.

Gobiernos

Quienes ostentan el poder de toma de decisiones necesitan ser concienciados de la importancia de la nefropatía diabética. Si no se toman medidas para prevenir la diabetes y la nefropatía diabética, tendrá lugar una explosión mundial de insuficiencia renal terminal por diabetes. Dadas las posibilidades de prevención tanto de la diabetes como de la nefropatía diabética, la inversión en prevención puede ofrecer mucho a cambio.

Profesionales sanitarios

Tal y como se informa en este libro, los factores de riesgo de la nefropatía diabética se han identificado en muchos estudios recientes. Varios de estos factores de riesgo son modificables y se ha demostrado que es posible conseguir una reducción radical de su impacto. Los profesionales sanitarios deben ser concienciados sobre la importancia de implementar sistemática y agresivamente estos hallazgos en la práctica clínica.

Público

Las personas con diabetes necesitan ser conscientes de los factores de riesgo de nefropatía diabética y las medidas que se pueden adoptar para descender o retrasar las posibilidades de desarrollo de nefropatía diabética.

Investigación

Se necesita una investigación continuada básica y clínica con el fin de conseguir un mejor entendimiento de los factores que contribuyen al desarrollo de la nefropatía diabética. En el futuro, las nuevas estrategias deberían apuntar a identificar a aquellas personas con diabetes con mayor riesgo de nefropatía diabética, con nuevas terapias que apunten a la prevención del desarrollo de la afección.

Conclusión

Se espera que *Diabetes y enfermedad renal: es el momento de actuar* estimule la acción en todos estos planos. El éxito tan sólo podrá conseguirse mediante el trabajo en equipo y la cooperación. La FID y sus asociaciones miembro deben seguir trabajando con organizaciones como la Sociedad Internacional de Nefrología y la OMS con el fin de detener la catástrofe de la nefropatía diabética y para concienciar a los gobiernos sobre la necesidad de actuar con urgencia.

Estudios sobre diabetes y enfermedad renal

Estudio sobre el futuro de la diabetes en el Reino Unido (*United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS*)

Este es uno de los mayores estudios que jamás se ha realizado sobre la diabetes tipo 2. Cuando la glucosa en sangre se redujo agresivamente (obteniendo un nivel de HbA1c que rondaba el 7%), el riesgo de retinopatía y nefropatía era un 25% más bajo. Cuando se descendió la hipertensión de manera agresiva, hubo grandes reducciones del riesgo de derrame cerebral, insuficiencia cardíaca, ceguera y lesiones renales.

El grupo de estudios en colaboración (*The Collaborative Study Group*)

Se evaluó el efecto de la inhibición de las enzimas convertoras de la angiotensina con captopril en 207 personas con diabetes tipo 1 y nefropatía diabética comparadas con 202 personas a las que se les dio otra medicación para descender la tensión arterial hasta el mismo punto. El tratamiento con captopril se vinculó a una reducción del 50% del riesgo de muerte, diálisis, y trasplante que era independiente de la pequeña disparidad de tensión sanguínea entre grupos.

EURODIAB, ensayo controlado de lisinopril en la diabetes insulín dependiente (*Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes, EUCLID*)

Se trató a 530 personas con diabetes tipo 1 y normo o microalbuminuria con un IECA (lisinopril) o con placebo. El lisinopril ralentizó el progreso de la enfermedad renal en personas sin o con muy poca albuminuria, pero el mayor efecto se vio en quienes tenían microalbuminuria.

Estudio para evaluar los resultados de la prevención cardíaca (*Heart Outcome Prevention Evaluation, HOPE*): subestudio MicroHOPE

Este estudio tuvo en cuenta a 3.577 personas que se enrolaron en el estudio HOPE y que tenían diabetes, problemas cardíacos previos pero no enfermedad renal. Se suministró a dichas personas el IECA ramipril o un placebo. El ramipril fue beneficioso para los eventos cardiovasculares y también redujo el riesgo de desarrollo de nefropatía en un 25%. Este tratamiento, por lo tanto, proporciona un efecto de protección cardiovascular y renal.

☰ **Estudio sobre el control adecuado de la tensión arterial en la diabetes (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Study, ABCD*)**

Se evaluó el efecto del control de la tensión arterial intensivo frente al control moderado sobre la incidencia y el progreso de las complicaciones de la diabetes tipo 2 en 470 personas con diabetes e hipertensión, tratadas con enalapril o nisoldipina. En este caso particular, ambos medicamentos obtuvieron una estabilización de la función renal, y el control intensivo de la tensión arterial deceleró el progreso hacia la nefropatía diabética incipiente y manifiesta.

☰ **Estudio sobre el irbesartán en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria (*Irbesartan in Patients with type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study, IRMA*)**

Este estudio con 590 personas hipertensas con diabetes tipo 2 y microalbuminuria evaluó el efecto protector sobre el riñón del irbesartán, un antagonista de los receptores de angiotensina II. El estudio demostró que el tratamiento con irbesartán reducía el ritmo de progreso hacia la macroalbuminuria, el indicador por excelencia de la nefropatía diabética manifiesta.

☰ **Ensayo del Irbesartan en la nefropatía diabética (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*)**

El estudio comparó el efecto del antagonista de los receptores de angiotensina II irbesartán con la amlodipina, un bloqueador de los canales de calcio con un placebo en 1.715 personas hipertensas con nefropatía diabética manifiesta. Tras definirse un criterio de evaluación compuesto (deterioro de la función renal, necesidad de diálisis o muerte), el irbesartán redujo el riesgo en un 20% en comparación con el placebo y un 23% en comparación con la amlodipina, incluso a pesar de que a todos los grupos se les controló la tensión arterial por igual.

☰ **Estudio sobre la reducción de los *endpoints* en la NIDDM con el antagonista de la angiotensina II losartán (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study, RENAAL*)**

Un total de 1.513 personas se enrolaron en este estudio en el que se compara el losartán al placebo, ambos añadidos a un tratamiento convencional contra la hipertensión. Los primeros resultados fueron la combinación de duplicar la concentración basal de creatinina sérica, la insuficiencia renal terminal o la muerte. El losartán redujo la incidencia de duplicar la concentración de creatinina sérica en un 25% y la insuficiencia renal terminal en un 28%, pero no se observó efecto alguno en los índices de mortalidad.

Estudio sobre la reducción de la microalbuminuria con valsartan (*Microalbuminuria Reduction with Valsartan Study, MARVAL*)

En este estudio participaron 352 personas con diabetes tipo 2, microalbuminuria, con o sin hipertensión. Se compararon dos medicamentos: un bloqueador de los receptores de la angiotensina II, el valsartán, y un bloqueador del canal del calcio, la lamlodipina. En 24 semanas, el valsartán descendió la excreción de albúmina más eficazmente que la amlodipina, y su efecto era independiente de la reducción de la tensión arterial.

El ensayo sobre el control de la diabetes y sus complicaciones (*Diabetes Control and Complications Trial, DCCT*)

En este estudio, se analizaron los efectos del estrecho control de la glucosa en sangre sobre el desarrollo de complicaciones diabéticas a largo plazo en la diabetes tipo 1. En individuos con un estrecho control de la glucosa en sangre (HbA1c de alrededor 7,5%), el riesgo de desarrollar microalbuminuria se vio reducido en un 39% y el de desarrollar proteinuria en un 54%, en comparación con individuos con un control no tan bueno (HbA1c de alrededor de un 9,0%), a lo largo de 6,5 años.

IECA en un grupo de ensayo sobre nefropatía diabética

En este trabajo, se unieron y analizaron a un mismo tiempo los resultados de todos los estudios de calidad que examinaban los efectos de los IECA en individuos con microalbuminuria y diabetes tipo 1. El trabajo llega a la conclusión de que el tratamiento con IECA reducía de modo importante el número de personas con microalbuminuria que progresaban hacia la proteinuria y aumentaba el número de personas que regresaban a una excreción normal de albúmina.

El estudio Steno 2

Individuos con diabetes tipo 2 y microalbuminuria recibieron o bien un control «multifactorial», con un estrecho control de la tensión arterial, de lípidos en sangre y de glucosa en sangre unidos a una educación intensiva sobre dieta y estilo de vida o bien una atención a la diabetes rutinaria. Tras 7,8 años, las personas que siguieron el control multifactorial vieron una reducción del riesgo de sufrir un problema cardiovascular de un 53% y de progresar desde la microalbuminuria hacia la proteinuria de un 60%, en comparación con quienes recibieron una atención a la diabetes rutinaria.

Glossario

ÁCIDO LÁCTICO

Ácido que se produce en los tejidos musculares durante el ejercicio intenso.

ACLARADO RENAL

Medición de la capacidad renal de filtrar la sangre y excretar productos de desecho y tóxicos. Se determina midiendo el nivel de creatinina en sangre y la cantidad excretada en la orina a lo largo de un período de tiempo. El aclarado renal normal es de alrededor de 100 mls/min.

Cuando desciende a unos 10 mls/min la diálisis se convierte en necesaria. Es un indicador más fiable de la función renal que los simples análisis de sangre. El aclarado renal de una sustancia varía con el género, la edad y el tamaño corporal. Al comparar los valores de aclarado renal entre individuos, los resultados deben ajustarse según género, edad y tamaño corporal.

AGENTES HIPOGLUCÉMICOS ORALES

Medicamentos que reducen el nivel de glucosa en sangre. Hacen que las células del páncreas produzcan más insulina. Funcionan en algunas personas con diabetes tipo 2 si su páncreas sigue produciendo algo de insulina. Pueden ayudar al organismo de varias formas, por ejemplo haciendo que las células del páncreas produzcan más insulina.

ALBUMINURIA

Afección en donde la albúmina, una proteína que normalmente está presente en la sangre, es secretada en la orina.

Las pequeñas cantidades de albúmina en la orina se denominan "microalbuminuria". La albuminuria es un marcador de lesión renal.

ALTERACIÓN DE LA GLUCEMIA EN AYUNAS (AGA)

Aumento de los niveles de glucosa en ayunas.

ALTERACIÓN DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA (ATG)

Niveles de glucosa en sangre superiores a lo normal, pero aún por debajo del nivel de una persona con diabetes.

ANEMIA

Deficiencia de glóbulos rojos y/o hemoglobina en la sangre.

ANGINA DE PECHO

Afección que se distingue por un fuerte dolor en el pecho, que a menudo se extiende hacia los hombros, los brazos y el cuello, causado por un riego inadecuado de sangre en el corazón.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

Medicamentos que se utilizan para tratar la hipertensión, como el losartán.

ARTERIA

Vaso que transporta sangre desde el corazón hasta varias partes del organismo.

ARTERIA CORONARIA

Vaso sanguíneo que transporta oxígeno y nutrientes hacia el corazón.

ATEROSCLEROSIS

Proceso de engrosamiento de las paredes arteriales debido a una acumulación de materia grasa (colesterol), que puede generar una ralentización o el bloqueo del flujo sanguíneo.

BIOPSIA RENAL

Con el fin de evaluar correctamente el tipo de lesiones del riñón, se toma una pequeña muestra haciendo una punción con una aguja bajo control ecográfico. La biopsia renal no es necesaria habitualmente en las personas con diabetes, pero podría resultar útil si se sospecha que existe alguna enfermedad renal que no sea nefropatía diabética.

BLOQUEADORES ALFA

Medicamentos que ayudan a bajar la tensión arterial mediante la dilatación de los vasos sanguíneos.

BLOQUEADORES BETA

Medicamentos que reducen la hipertensión y ralentizan el ritmo cardíaco. Tienen efectos cardioprotectores.

BLOQUEADORES DEL CANAL DEL CALCIO

Medicamento que se utiliza para reducir la hipertensión. Pueden ser dihidropiridinas o no-dihidropiridinas, según su estructura química exacta.

BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

Medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la hipertensión, que muestran propiedades similares a las de los IECA en cuanto a protección del riñón.

CAPILARES

Minúsculos vasos sanguíneos que unen una arteria y una vena.

COLESTEROL

Un tipo de grasa del organismo. Se absorbe a partir de la grasa animal que comemos y también la producimos en el hígado. El colesterol circula en la sangre en forma de partículas denominadas lipoproteínas. Los dos tipos principales de lipoproteínas que transportan el colesterol se denominan **LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL)** y **LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDH)**. Todos estos elementos se pueden medir en la sangre.

CREATININA

Producto de desecho que es filtrado y excretado por el riñón.

CREATININA SÉRICA

La cantidad de creatinina que circula por la sangre. La creatinina es un producto de desecho que es filtrado y excretado por el riñón. Al fallar los riñones, se excreta menos creatinina y el nivel de la sangre aumenta. En general, cuanto más alto sea el nivel de creatinina, mayor será el grado de insuficiencia renal. Sin embargo, un análisis más exacto para evaluar la gravedad de la insuficiencia renal es el ritmo al que se elimina la creatinina mediante el riñón. Esto se denomina **aclarado renal**.

DERRAME CEREBRAL

Pérdida repentina de función cerebral provocada por la interrupción del riego sanguíneo debido a la obstrucción de la arteria.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es una afección crónica que surge cuando el páncreas no produce suficiente insulina, o cuando el organismo no puede utilizar eficazmente la insulina que produce. Esto produce hiperglucemia, que daña gravemente muchos de los sistemas del organismo, en especial los vasos sanguíneos y los nervios. Hay dos tipos principales de diabetes: la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2.

DIABETES TIPO 1

La diabetes tipo 1 aparece con más frecuencia en niños y adolescentes, pero también se da en adultos. Alrededor del 10% de las personas con diabetes tiene la tipo 1. Los síntomas varían en intensidad e incluyen sed excesiva, micción excesiva, pérdida de peso y falta de energía. La insulina es una medicación para la supervivencia de las personas con diabetes tipo 1, que necesitan inyecciones diarias de insulina para poder vivir.

DIABETES TIPO 2

La diabetes tipo 2 aparece más frecuentemente en adultos, pero cada vez más se está diagnosticando en niños. Algunas personas con este tipo de diabetes no tienen ningún síntoma

precoz y tan sólo se les diagnostica tras varios años después de haberse desarrollado la afección, cuando ya hay varias complicaciones diabéticas presentes. La diabetes tipo 2 se controla normalmente mediante dieta, ejercicio y agentes hipoglucémicos orales. También podría ser necesario utilizar inyecciones de insulina.

DIÁLISIS

Proceso artificial de limpieza del material de desecho de la sangre, labor que normalmente efectúan los riñones.

Si fallan los riñones, la sangre debe limpiarse artificialmente con un equipo especial.

DISLIPIDEMIA

Niveles anormales de lípidos (grasas) en la sangre.

DIURÉTICO

Medicamentos que aumentan la eliminación de orina y ayudan al organismo a deshacerse del exceso de agua y sal. Son muy eficaces para bajar la tensión arterial, ya sea por sí mismos o unidos a otros medicamentos.

ECOGRAFÍA

Un simple examen mediante ultrasonidos que se utiliza para visualizar los riñones y la vejiga urinaria.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Lesión de los vasos sanguíneos del cerebro, que podría provocar un derrame cerebral.

ENFERMEDAD CORONARIA ARTERIAL

Lesión del corazón causada por el estrechamiento o el bloqueo de las arterias coronarias. A menudo produce angina de pecho e infarto de miocardio.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares son enfermedades y lesiones del sistema circulatorio: el corazón, los vasos sanguíneos del corazón, y el sistema de vasos sanguíneos que recorren todo el organismo y que van al cerebro y se extienden dentro de él.

ENFERMEDADES MACROVASCULARES

Enfermedad de los grandes vasos sanguíneos. También se denomina macroangiopatía.

ENFERMEDADES MICROVASCULARES

Enfermedad de los pequeños vasos sanguíneos. También se denomina microangiopatía.

ENFERMEDADES VASCULARES

Enfermedades de o que afectan a los vasos sanguíneos. (Ver también **ENFERMEDADES MICROVASCULARES** y **ENFERMEDADES MACROVASCULARES**).

ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

Enfermedad de las arterias. Normalmente las arterias más afectadas son las de las piernas, y el síntoma es dolor al caminar. Podría causar una reducción tan grave del riego sanguíneo hacia las extremidades inferiores como para producir gangrena, es decir, muerte de los tejidos, la cual obliga a amputar la extremidad.

ENSAYO CLÍNICO

Estudio en el que un grupo de personas recibe (normalmente) un medicamento que en potencia puede ser innovador, para probarlo y compararlo con otro medicamento innovador o con un medicamento ya conocido o un placebo.

ESTATINAS

Medicamentos que disminuyen el colesterol en sangre.

ESTEROIDES

Una amplia gama de compuestos con una estructura característica. Tienen muchas funciones en el organismo. Algunos actúan como mensajeros químicos u hormonas, produciéndose en un órgano del organismo y viajando en la corriente sanguínea hacia otra parte del organismo en donde producen un efecto específico.

EXCRECIÓN DE ALBÚMINA EN LA ORINA

Cantidad de proteína albúmina que se pierde a través del riñón por la orina.

GLOMÉRULO DE MALPIGIO

Un pequeño corpúsculo del riñón en donde se produce la filtración del agua, las sales y otras pequeñas moléculas. Hay aproximadamente unos 2 millones de glomérulos en ambos riñones.

GLUCEMIA

Presencia de glucosa en la sangre.

GLUCOSA

Forma específica de azúcar presente en la corriente sanguínea. Cuando hablamos de «azúcar en sangre» siempre nos referimos a la glucosa en sangre.

HEMODIÁLISIS

Modalidad de terapia de reemplazo renal, denominada «lavado» de la sangre al bombear la sangre de una persona a través de un aparato en donde la sangre se separa del líquido de lavado mediante una membrana que permite que pasen las sustancias «tóxicas» pero que evita que pasen las proteínas y las células sanguíneas (membranas semipermeables).

HEMOGLOBINA A1C (HbA1C)

La hemoglobina es la proteína de los glóbulos rojos que transporta el oxígeno hacia las células. La HbA1c corresponde a una pequeña parte de la hemoglobina que se une a la glucosa de la sangre. Al medir la HbA1c podemos observar el nivel medio de glucosa en sangre durante los últimos tres meses.

HIPERGLUCEMIA

Alto nivel de glucosa en sangre.

HIPERTENSIÓN

Tensión arterial elevada de modo persistente. En adultos, una tensión arterial sistólica que supere los 140 mm Hg o una tensión arterial diastólica que supere los 90 mm Hg es señal de hipertensión.

HIPOGLUCEMIA

Bajo nivel de glucosa en sangre.

HORMONA

Sintetizadas en las glándulas, las hormonas son moléculas de señales químicas que tienen un efecto regulador específico sobre las actividades de los tejidos del organismo. La sangre transporta las hormonas por todo el organismo de modo que pueden actuar sobre los tejidos a una distancia de la glándula en la que son producidas.

INCIDENCIA

Número de personas a las que se les acaba de diagnosticar una enfermedad, normalmente por año, dentro de una población determinada.

INFARTO DE MIOCARDIO

También conocido como ataque al corazón; es el resultado de lesiones permanentes en un área del músculo cardíaco. Esto sucede cuando el riego sanguíneo en la zona del corazón se ve interrumpido por el estrechamiento o el bloqueo de los vasos sanguíneos. En la mayoría de los casos esto se debe a la **ENFERMEDAD CORONARIA ARTERIAL**.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINAS (IECA)

IECA significa inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Este medicamento oral se utiliza para descender la tensión arterial y tratar la insuficiencia cardíaca. Funciona bloqueando la producción de una enzima que ayuda a convertir la proteína angiotensina 1 en angiotensina 2, una proteína que aumenta la tensión arterial al contraer los vasos sanguíneos y promover la retención de fluidos. Los IECA hacen que sea más fácil para el corazón bombear sangre hacia el resto del organismo. Los estudios indican que, especialmente en personas con proteína (albúmina) en la orina, los IECA pueden ayudar a prevenir o ralentizar el progreso de la enfermedad renal incluso cuando no existe hipertensión.

INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardíaca se produce cuando los músculos del corazón envejecen por el esfuerzo de bombear la sangre hacia unos vasos sanguíneos estrechos y endurecidos.

INSUFICIENCIA RENAL

Incapacidad de los riñones para realizar todas sus tareas. En su fase final, denominada insuficiencia renal terminal o enfermedad renal, las personas requieren una terapia de reemplazo renal, es decir, diálisis o trasplante.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL

Cuando los riñones dejan de cumplir su función y es necesaria la diálisis o el trasplante. Ver también **INSUFICIENCIA RENAL**.

INSULINA

Hormona que capacita a las células del organismo para que absorban la glucosa de la sangre y la utilicen como fuente de energía. Es producida por las células beta del páncreas. También regula el metabolismo de lípidos y proteínas.

ISLOTE

Parte de un tejido estructuralmente distinto de los tejidos que lo rodean.

LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL)

Una de las formas de colesterol que circula por la sangre. El HDL nos protege de las enfermedades cardiovasculares, así que los niveles bajos de HDL aumentan las enfermedades cardiovasculares. Ver también **COLESTEROL**.

LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL)

Ver **COLESTEROL**

MACROALBUMINURIA

Grandes cantidades de proteína albúmina en la orina.

MALNUTRICIÓN

Nutrición inadecuada. Ver **NUTRICIÓN**.

MANIFIESTA

Cuando una enfermedad es obvia o se puede percibir con facilidad.

METFORMINA

Medicamento que se utiliza para reducir el nivel de glucosa en sangre.

MICROALBUMINURIA

En las etapas iniciales de la lesión renal, la albúmina, una proteína sérica específica, es excretada en pequeñas cantidades (*micros* = pequeño) que no se detectan en las mediciones rutinarias de proteína en la orina, pero que se puede evaluar utilizando análisis específicos de albúmina en la orina. La detección de microalbuminuria es importante porque es un poderoso indicador de futuros eventos cardiovasculares y enfermedad renal.

MORBILIDAD

Condición de enfermo. El índice de morbilidad es el número de casos de una enfermedad que se dan dentro de un número concreto de habitantes.

MORTALIDAD

El estado de ser sujeto de muerte. El índice de mortalidad es el número de muertes dentro de un área o un período determinado, o por una causa concreta.

MUERTE SÚBITA

Muerte de una persona debido a una pérdida abrupta de función cardíaca.

NEFROPATÍA

Enfermedad causada por lesiones de los pequeños vasos sanguíneos de los riñones. Produce una pérdida de proteína a través de la orina, hipertensión e insuficiencia renal progresiva.

NEUROPATÍA

La neuropatía diabética son las lesiones de las fibras nerviosas producidas por la diabetes. Los nervios más largos son los que se ven más afectados, así que el proceso se nota normalmente primero en los pies porque se pierde sensibilidad.

NEUROPATÍA AUTONÓMICA

Enfermedad de los nervios que no están bajo el control consciente de la persona. Estos nervios están presentes en todos los órganos internos; la neuropatía autonómica genera un mal funcionamiento de estos órganos.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Inflamación de los nervios de las partes más remotas del organismo.

NORMOALBUMINURIA

Tener una cantidad normal de proteína albúmina en la orina.

NORMOTENSO

Tener una tensión arterial dentro del ámbito normal según la edad y el sexo de un individuo. Ver **TENSIÓN ARTERIAL**.

NUTRICIÓN

Proceso por el cual el organismo utiliza el alimento necesario para crecer, producir energía y reparar los tejidos.

OBESIDAD

Cuando las personas tienen el 20% o más de exceso de grasa corporal para su edad, altura, sexo y estructura ósea. La grasa disminuye la acción de la insulina. El exceso de grasa corporal es un factor de riesgo de diabetes.

PÁNCREAS

Órgano que produce insulina. El páncreas está situado detrás de la parte baja del estómago.

PLACEBO

Sustancia que no tiene efecto terapéutico alguno y que se utiliza como control para examinar nuevos medicamentos.

PREVALENCIA

Total de personas que padecen una enfermedad dentro de una población determinada.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Proteger a los individuos susceptibles de desarrollar diabetes. En consecuencia, tiene un impacto al reducir tanto la necesidad de atención a la diabetes como la necesidad de tratar las complicaciones diabéticas. Mientras que aún no hay pruebas concluyentes que sugieran que la diabetes tipo 1 se pueda prevenir, la prevención primaria de la diabetes tipo 2 es posible en potencia.

PRESIÓN DIASTÓLICA

Ver **TENSIÓN ARTERIAL**

PRESIÓN SISTÓLICA

Ver **TENSIÓN ARTERIAL**

PROTEINURIA

Pérdida de proteínas por la orina. A menudo se utiliza indistintamente con el término **ALBUMINURIA**, aunque proteinuria significa que no sólo se pierde albúmina sino también otras proteínas en la orina.

RETINOPATÍA

Cambios de la retina del ojo que podrían causar deficiencias visuales y ceguera. Tanto la diabetes tipo 1 como la diabetes tipo 2 pueden producir lesiones en los pequeños vasos sanguíneos que suministran sangre a la retina. Las primeras fases de retinopatía diabética se conocen como retinopatía basal o no proliferativa. En una etapa más avanzada de la complicación, denominada retinopatía proliferativa, la retina genera nuevos vasos sanguíneos que reemplazan a los que están dañados. La visión puede verse gravemente deteriorada si se desarrollan cicatrices como respuesta al crecimiento de nuevos vasos sanguíneos que vuelven a sangrar. Este proceso puede hacer que la retina se desprenda, provocando ceguera.

SÍNDROME NEFRÓTICO

Pérdida de grandes cantidades de proteína a través del riñón y con la orina. Se pierde tanta proteína con la orina que los niveles de proteína en sangre descienden por debajo de lo normal y la persona desarrolla una inflamación de los tobillos y los riñones.

SISTEMA CIRCULATORIO

Sistema formado por el corazón y los vasos sanguíneos.

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

Este es el sistema hormonal o de mensajeros que ayuda a controlar la tensión arterial y la presión dentro del riñón.

TENSIÓN ARTERIAL

Medición de la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de las arterias al ser bombeada a todo el cuerpo por el corazón. Esta tensión se genera al latir el corazón,

enviando la sangre por todo el organismo y también por la resistencia elástica de las propias arterias. La tensión arterial se mide mediante un instrumento denominado esfigmomanómetro (tensiómetro), el cual nos da dos números. El número más alto nos muestra la tensión creada por el corazón al contraerse o bombear la sangre (sistólica). El número más bajo nos indica la presión entre latidos (diastólica). La tensión arterial se mide en milímetros de mercurio (mm Hg).

TRACTO RENAL

Es la vía por la cual se forma y se excreta la orina. Comienza en el glomérulo de Malpigio, en donde se forma la orina mediante la filtración de la sangre, que se recoge en unos pequeños túbulos (que concentran la orina) y que se unen para formar la pelvis del riñón. La orina se evacua desde cada uno de los riñones mediante un conducto denominado uréter, que transporta la orina hacia la vejiga urinaria para ser expulsada por la uretra.

TRANSPLANTE

En una persona con diabetes se puede transplantar ya sea el riñón o el riñón más el páncreas. Se pueden obtener riñones a partir de donantes vivos o cadavéricos. Normalmente los páncreas se obtienen de un donante cadavérico. El principal problema son las diferencias del tipo de tejido (antígenos HLA), es decir, que el organismo reconoce el transplante como «cuerpo extraño», de modo que emite una reacción de rechazo que se debe suprimir mediante un tratamiento inmunosupresor.

TRIGLICÉRIDOS

La principal forma de grasa fabricada en el hígado. La mayoría de la grasa que comemos está compuesta por triglicéridos. El resto es **COLESTEROL**.

VASOS SANGUÍNEOS

Arterias, venas y capilares.

VENA

Vaso que transporta sangre desde varias partes del organismo de vuelta hacia el corazón.

Bibliografía

- American Diabetes Association; Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2002;**25**:S85-S89.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000;**36**:646-61.
- Bakris GL. Renal effects of calcium antagonists in diabetes mellitus. An overview of studies in animal models and in humans. *Am J Hypertens* 1991;**4**:487S-493S.
- Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Levenson GE, Heisey DM, Sollinger HW. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000;**57**:2129-2135.
- Bojestig M, Arnquist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1994;**330**:15-18.
- Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin-independent diabetes mellitus. *British Medical Journal* 1987;**294**:1651-1654.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;**345**: 861-869.
- Cotugno D. De Ischiade Nervosa Commentarius (Memoria Sulla Sciatica). Bari, Italia, Cacucci Editore, 1983.
- 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.* 1992;**326**:673-677.
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med.* 1998;**339**:69-75.
- Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL et al. Effects of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int.* 2001;**59**:260-9.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet* 1999;**353**:617-622.
- Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving H-H. Effect of dietary protein restriction on prognosis in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. European Diabetic Nephropathy Study Group 14th Annual Meeting, County Durham, UK, May 2001.

- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999;**353**:611-6.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and lowdose aspirin in patients with hypertension - Principal results of the Hypertension Optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;**351**:1755-62.
- Hariharan S, Pirsch JD, Lu CY, Chan L, Pesavento TE, Alexander S, Bumgardner GL, Baasadona G, Hricik DE, Pesocovitz MD, Rubin NT, Stratta RJ. Pancreas after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002;**13**:1109-1118.
- Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;**4**:859-863.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;**355**:253-9.
- Keller C, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. Renal findings in patients with short term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 1996:1636-1642.
- Kidney Disease Outcome Quali y Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;**39**: S1-S246.
- Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol*. 1936;**12**:83-97.
- Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, Ritz E. Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;**12**:2603-2611.
- Krolewski AS, Warram JH: Natural history of diabetic nephropathy. *Diabetes Rev* 1995;**3**:446-59.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde R. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;**329**:1456-1462.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;**345**:851-860.
- Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D: Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;**347**:797-805.
- Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: Origin and development of ideas, in Mogensen CE (ed): *The kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus* (ed 5). Boston, MA, Kluwer, 2000, pp 655-706.
- Mulec H, Blohmè G, Grande B, Bjorck S. The effect of metabolic control on the rate of decline in renal function in insulin-dependent diabetes mellitus with overt diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transpl* 1998;**13**:651-55.

- Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol.* 2002;**13**:3005-3015.
- Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, Nishizawa M, Kigoshi T, Uchida K. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998;**47**:1501-1506.
- Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving H-H. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997;**46**:1182-88.
- Nelson RG, Pettin DJ, Baird HR, Charles MA, Liu QZ, Bennett PH, Knowler WC. Prediabetic blood pressure predicts urinary albumin secretion after the onset of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia* 1993;**36**:998-1001.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Pract.* 1995 **28**:103-17.
- Ordonez JD, Hiatt RA. Comparison of type 2 and type 1 diabetic treated for end-stage renal disease in a large prepaid health plan population. *Nephron* 1989;**51**:524-9.
- Parving H-H, Hovind P, Rossing K, Andersen S. Evolving strategies for renoprotection: diabetic nephropathy. *Curr Op Nephrol Hypert* 2001;**10**:515-22.
- Parving HH, Nielsen FS, Bang LE, Smidt UM, Svendsen TL, Chen JW, Gall MA, Rossing P. Macromicroangiopathy and endothelial dysfunction in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996;**39**:1590-1597.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen JB, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;**345**:870-878.
- Ravid M, Savin H, Jurin I, Bental T, Katz B, Lisher M. Long-term stability effect fo angiotensina converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann intern Med.* 1993;**118**:577-581.
- Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2002 Apr **11**:346(15):1145-51.
- Ritz E, Ogata H, Orth SR. Smoking: A factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy. *Diab and Metab* 2000;**26**:54-63.
- Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;**341**:1127-33.
- Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis.* 1996;**27**: 167-194.

- Ruggenenti P, Perna A, Benini R, Remuzzi G. Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors and blood pressure control on chronic, nondiabetic nephropathies. *J Am Soc Nephrol* 1998;**9**:2096-101.
- Ruggenenti P, Remuzzi G. The diagnosis of renal involvement in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;**6**:141-45.
- Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;**357**:1601-8.
- Ruggenenti P, Remuzzi G. The role of protein traffic in the progression of renal diseases. *Annu Rev Med.* 2000;**51**:315-327.
- Schwenger V, Mussig C, Hergesell O, Zeier M, Ritz E: Incidence and clinical characteristics of renal insufficiency in diabetic patients. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001;**126**:1322-1326.
- Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med.* 2000;**343**:230-238.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;**23**:S21-S29.
- Smith AC, Toto R, Bakris GL. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int* 1998;**889**-96.
- The Diabetes Control and Complications 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 Engl J Med.* 1993;**329**:977-986.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**:145-53
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;**344**:1343-50.
- 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* 1998;**352**:837-853.
- UK Prospective Diabetes study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;**352**:854-65.
- United States Renal Data System. USRDS 2000 Annual Data Report National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. As available at <http://www.usrds.org/>. Last access June 2001.

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). IX: Relationship of urinary albumin and N-acetylglicosaminidase to glycaemia and hypertension at diagnosis of type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus after 3 months diet therapy. *Diabetologia* 1993;**36**:835-42.
- 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* 1998;**317**:713-20.
- Viberti GC, Mogensen CE, Groop L, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *J Am Med Ass.* 1994;**271**:275-279.
- Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated meta-analysis. *Nephrol Dial transplant* 1995;**10**:997-1006.
- WHO-ISH Guidelines Subcommittee. WHO-ISH guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens.* 1999;**17**:151-183.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;**341**: 1725-1730.
- Zeller K, Wittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson H. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;**324**:78-84.

