



Análisis epidemiológico del incremento de insuficiencia renal terminal asociada a diabetes mellitus tipo 2

V. Lorenzo y B. Martín Urcuyo*

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. *Servicio de Nefrología. Hospital Tamaragua. Tenerife.

¶MAGNITUD DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica de elevada prevalencia y morbimortalidad cuyos elevados costes sociales y económicos deben motivar una atención prioritaria. Una parte sustancial de los costos de la DM se consignan al tratamiento de las complicaciones, fundamentalmente renales y cardiovasculares. Un estudio reciente¹ detalla como la presencia de insuficiencia renal avanzada incrementa los costos un 195%, y el tratamiento dialítico un 771%. Ante un evento cardiovascular mayor los mismos aumentan un 360%. Estos datos, sin duda, deben alentarnos a promover estrategias de intervención.

Es destacable que la incidencia de nefropatía diabética con insuficiencia renal crónica en tratamiento renal sustitutivo (ND+IRT), concretamente en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), continúa aumentando en todas las series². Desgraciadamente, esto ocurre, a pesar de las evidencias que indican que tanto la aparición como la progresión de la microangiopatía son en gran medida evitables con una intervención precoz³⁻⁵. Considerando que los mecanismos de nefropatía y el riesgo de padecerla son similares en ambas formas de DM⁶, las ventajas de una adecuada profilaxis, aunque más ampliamente documentadas en la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), deben ser comunes a ambas formas de diabetes. Sin embargo, es preocupante la forma en que estos pacientes son manejados hasta alcanzar etapas avanzadas de la insuficiencia renal, siendo habitual el mal control glucémico y de la tensión arterial, junto al escaso empleo de fármacos renoprotectores (IECA) e hipolipemiantes, y la falta de previsión de accesos vasculares⁷. Esta escasa profilaxis hace que con fre-

cuencia se inicie el tratamiento sustitutivo mediante diálisis urgente⁸, con la negativa repercusión en la supervivencia y en los costes.

DEFINICIONES

Uno de los principales problemas en estudios epidemiológicos es diagnosticar la DM y diferenciar sus tipos, así como los criterios de ND + IRT. La implementación de unos criterios diagnósticos y de clasificación, sencillos y consensuados, es el punto de partida fundamental para realizar análisis clínicos y epidemiológicos. Brevemente reseñaremos los criterios actuales aplicados para definir los conceptos más relevantes y que pueden ser útiles en estudios poblacionales o en la confección de registros clínicos de enfermos⁹.

Diabetes Mellitus: El término hace referencia a una alteración del metabolismo de los carbohidratos que cursa con hiperglucemia crónica. Se debe a una insuficiencia relativa o absoluta de secreción de insulina y/o resistencia periférica a su acción.

Criterios diagnósticos de DM: Se admiten las siguientes posibilidades: Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso..) más una Glucemia ocasional ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) o una Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L), al menos en 2 ocasiones.

Los estudios epidemiológicos deben basarse en los valores de glucemias basales mayores de 126 mg/dl, ya que los niveles de HbA1C aún no están estandarizados como para incluirlos como criterio diagnóstico de diabetes, y el test de tolerancia a la glucosa ha sido virtualmente abandonado por sus dificultades para implementarlo en estudios de población. La pequeña cantidad de información que se pierde, esta más que compensada por el mayor número de sujetos que pueden ser testados¹⁰.

Glucemia basal alterada (equivalente al concepto clásico de «Intolerancia a la Glucosa»): Glucemia en ayunas entre 110 y 125 mg/dL (6,1 a 6,9 mmol/L).

Correspondencia: Dr. Víctor Lorenzo Sellarés
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario de Canarias
38290 La Laguna (Santa Cruz de Tenerife)

Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1): Proceso autoinmune o no identificado que destruye los islotes celulares pancreáticos, causando un déficit de secreción de insulina. El fenotipo se corresponde con el de un sujeto delgado, con debut antes de los 30 años de edad, dependiente de insulina, y proclive a la cetosis.

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2): La causa es una combinación de resistencia a la acción periférica de la insulina, y una inadecuada respuesta secretora compensadora. El fenotipo característico presenta sobrepeso, debuta en la edad adulta (mayores de 30 años), existen frecuentes antecedentes familiares, puede requerir insulina y tiene predisposición al coma hiperosmolar.

Las expresiones DM insulín y no-insulín dependiente han sido abandonadas, conservándose los conceptos de DM1 y DM2 con números arábigos⁹. Los primeros términos han dado lugar a una sobreestimación de la incidencia de DM1, dado que la mayoría de los DM2 evolucionados pueden requerir insulina. La nomenclatura actual ayudará a clarificar mejor a estos enfermos.

DM secundaria: se asocia a condiciones o síndromes producidos por otras enfermedades, medicaciones o agentes químicos. Este tipo de diabetes puede producir las mismas complicaciones tardías que las dos anteriores.

Nefropatía Diabética (ND): Se define como la presencia de microalbuminuria (20–200 µg/min o 30–300 mg/día, o un índice albúmina/creatinina de 30–300 mg/g), en ausencia de otros signos de enfermedad renal¹¹.

Insuficiencia Renal Terminal Tratada (IRT): pacientes con insuficiencia renal crónica que reciben tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis o trasplante.

PREVALENCIA DE LA DIABETES MELLITUS

Los estudios de prevalencia son complicados dada la fuerte implantación social de DM. A esto debemos añadir las dificultades que conlleva diferenciar la DM1 y DM2, como también definir a ésta última. Este problema metodológico, puede explicar las dificultades que existen para conocer la incidencia real de DM en la comunidad, especialmente la DM2 y permitir comparar datos entre poblaciones.

El comité de expertos de la OMS considera que la prevalencia en los países europeos oscila entre el 2-5% de la población¹² y que hasta un 50% de los DM2 no se diagnostican. Además, se prevé que la prevalencia mundial aumentará desde un 4% en 1995, a 5,4% en el año 2025, con lo que el número de diabéticos pasará de 135 a 300 millones en el mismo período¹³.

Asimismo, es un hecho bien documentado que también existen marcadas variaciones geográficas y étnicas². En cuanto a estas últimas, lo más paradigmático es la incidencia de DM2 que se da entre los indios Pima, la mayor del mundo, con 26,5 casos/1.000 personas/año y una prevalencia que alcanza al 40-50% de los adultos de más de 35 años¹⁴.

En lo que respecta a *España*, los estudios llevados a cabo dan cifras entre el 2,2 y el 5% (15-17), bastante parecidos a los suministrados por la OMS en los países europeos.

En la *Comunidad Canaria*, donde existe una de las tasas más elevadas del mundo de pacientes en diálisis como consecuencia de la DM (18) se empieza a disponer de información. El Plan de Salud de Canarias estimaba una prevalencia global de DM del 5-6%¹⁹. Por la encuesta de nutrición de Canarias²⁰ se sabe que la prevalencia de DM en esta población es del 7,9% para sujetos de 18 a 75 años, alcanzando el 17,9% para el grupo de edad de 55-64 años. Existen también considerables diferencias geográficas, puesto que en el área norte de la isla de Tenerife la prevalencia global de DM fue del 9%, y para el grupo de edad de 55-64 años del 26,7%. Estas diferencias se han confirmado en estudios circunscritos a zonas concretas, como el llevado a cabo en un municipio del noroeste de Gran Canaria, que mostró una prevalencia del 19%²¹.

Es lógico pensar que la elevada incidencia de ND + IRT que sufren algunas regiones o grupos étnicos, debe explicarse en gran medida por la mayor prevalencia de DM en esa población. Las deficiencias en el manejo precoz de esta enfermedad y de sus complicaciones es probable que suponga un factor añadido, para que la proporción de enfermos complicados sea más elevada.

PREVALENCIA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA

El conocimiento de la variabilidad de incidencia de ND entre regiones o grupos étnicos, contribuye a proporcionar datos de interés genético y patogénico, como así también, para elaborar estrategias intervencionistas.

La ND + IRT como consecuencia de la DM2 se ha incrementado de forma alarmante en los últimos años² y su incidencia crece a un ritmo del 9% anual desde 1992, frente a menos del 3% de otras causas mayores de IRT²². De hecho se ha convertido en la primera causa de entrada en diálisis en la mayoría de los países, aunque con una considerable diferencia de país a país.

Evidentemente, EE.UU es el líder en cuanto a diabéticos en diálisis. El 40,3% de los pacientes que

iniciaron diálisis en el período 1993-1997 eran diabéticos. Estadísticas del año 1997²³ muestran una incidencia de 120 pmp. La prevalencia de diabéticos en diálisis aumentó en este país, desde el 27% en 1982 hasta el 40% en 1999. Incluso, existen importantes diferencias entre regiones de un mismo país apreciándose variaciones del 28 al 40% en diferentes centros de observación del USRDS²². El registro también destaca como dato relevante que la DM2, como es lógico, ocurre en pacientes añosos, pero mayormente de raza no blanca (afroamericanos y nativos americanos).

En otros países industrializados la incidencia de ND + IRT es considerablemente menor, pero nada despreciable. En Canadá, la incidencia de ND como causa de entrada en diálisis resultó del 28% (año 1996), en Australia del 21% (año 1997), en Japón del 34% (año 1997)²⁴, y en Europa fue del 17%²⁵.

A pesar de estas diferencias regionales existe un rasgo constante a todos: el incremento de la ND como causa de IRT. En Australia el porcentaje de incidencia aumentó del 14,5% en 1990 a 18,5% en 1996^{26,27}. En Japón del 18% en 1984 a 34% en 1997²⁸. Por su parte, el Registro de la EDTA señala un incremento que va desde una prevalencia del 11% en 1982 al 17% diez años más tarde²⁵.

Entre los países y regiones europeas también hay importantes diferencias. Según datos de 1994, la incidencia de ND + IRT en Holanda era de 10 pmp², en Noruega de 15,4²⁹, en Dinamarca de 17³⁰ y en Suecia de 23,4². Estas cifras, varias veces inferiores a las recogidas en EE.UU, son significativamente superiores a las detectadas 10 años antes en los respectivos países. Entre regiones también existen considerables diferencias, poniendo como ejemplo el caso de N Alsacia con una incidencia de ND de 46 pmp, frente a Lombardía de 16,2 pmp (datos de 1996)².

Un dato elocuente es la elevada presencia de ND + IRT en territorios de Ultramar y poblaciones aborígenes, respecto a países con predominio de raza caucásica. Los ejemplos son numerosos: la ND fue la causa de entrada en diálisis en el 42% de los aborígenes australianos y en el 61% de los maoríes, en tanto que fue del 18,5% y 29% en Australia y Nueva Zelanda respectivamente (datos de incidencia de 1996)²⁶. Estos datos reflejan la predisposición étnica a padecer ND en poblaciones no blancas.

Prevalencia de Nefropatía Diabética en España: La constitución y desarrollo de registros regionales en varias CCAA españolas con tasas de respuestas cercanas al 100%, nos ha hecho posible disponer de datos descriptivos prácticamente completos de 5 de ellas³¹. Estos datos son más exactos que los provenientes del Registro de la EDTA-ERA cuya cumpli-

mentación nunca fue completa y ha ido decreciendo últimamente.

Durante el período 1990-1996, la ND ha pasado a ser la primera causa de entrada en diálisis y en el año 1996 el 19% de los casos nuevos con IRT eran diabéticos³¹. Como podemos ver en la tabla I, las diferencias de incidencia no son llamativas entre las CCAA de la Península (11-24 pmp), sin embargo es sorprendente la incidencia de ND + IRT en Canarias (73 pmp), es decir 4-5 veces por encima de las restantes CCAA estudiadas y hasta 7 veces mayor que algunos países europeos, siendo solamente superada por EE.UU. La elevada incidencia de ND + IRT es, seguramente, la principal razón para explicar la mayor prevalencia e incidencia de IRT en Canarias respecto a los restantes registros españoles³¹.

Resulta atractivo especular sobre la variabilidad de incidencia de ND + IRT entre poblaciones, en este caso Canarias y el resto de España. En otras series, la mayor incidencia de ND + IRT en territorios de Ultramar se explica fundamentalmente por diferencias raciales, no siendo éste el caso de Canarias, donde la población es mayoritariamente caucásica. Una falta de previsión en la asistencia primaria de la DM y sus complicaciones es un factor que deben considerar las autoridades sanitarias, pero no parece ser tan consistente como para explicar tan abrumadoras diferencias. Datos recientes apuntan a que la prevalencia de DM es mayor en Canarias que en otras regiones españolas y europeas y llamativamente superior en algunos municipios^{20,21}. De confirmarse esta hipótesis, habría que profundizar en los factores genéticos capaces de condicionar semejantes diferencias regionales.

Posibles explicaciones para el incremento de la DM2 como causa de ND + IRT: El incremento de incidencia de ND+IRT se debe fundamentalmente al aumento de la DM2 en todas las series revisadas².

Tabla I. Incidencia en diálisis en 5 CCAA españolas (año 1996), expresados en pacientes por millón de población (pmp) y agrupados por enfermedad de base³¹

	GNC	PN	ND	PQR	Vascular	Total
Andalucía	10	8	13	5	7	86
Canarias	22	11	73	12	26	183
Cataluña	21	17	24	10	21	134
C. Valenciana	14	16	16	10	19	120
País Vasco	23	7	11	10	19	84
Conjunto	17	13	22	9	17	116

PQR: poliquistosis renal. ND: nefropatía diabética. PN: pielonefritis. GNC: glomerulonefritis crónica. Destaca la elevada incidencia de ND como causa de IRT en Canarias (73 pmp).

Esto es lógico si consideramos que el riesgo de IRT es similar en ambas formas de DM, pero la prevalencia de DM2 es 10 veces mayor que la DM1². La expansión de la ND + IRT ocurre a pesar de la menor supervivencia en diálisis de esta población. Por lo tanto, algunos de los factores que pueden contribuir a este espectacular incremento de incidencia son:

- Mayor longevidad de la población general. Es bien conocido que la DM2 es propia de la población añosa.
- Mejor manejo de la enfermedad cardiovascular que hace posible una supervivencia suficiente como para desarrollar IRT en esta población.
- Mayor flexibilidad en los criterios de aceptación de diálisis para enfermos añosos y complicados. El refinamiento de las técnicas de diálisis ha favorecido un acceso al tratamiento de pacientes diabéticos a los que hace unas décadas se contraindicaba la diálisis.
- Un 20% de los diabéticos tienen otra enfermedad renal como causa de IRC distinta a la ND³².

Por contra, muchos de los casos de IRT + ND no presentan ND puras. La mayoría de estos enfermos cursan con enfermedad arteriosclerótica severa y es posible que la nefropatía tenga un carácter mixto: nefropatía isquémica más ND. Clínicamente debemos pensar que a mayor proteinuria, mayor predominio de la ND, pero evidentemente, el componente de nefropatía isquémica debe tener una participación variable y nada despreciable en una proporción considerable de estos enfermos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown JB, Pedula KL, Bakst AW: The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 13; 159 (16): 1873-80, 1999.
2. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S: End-Stage Renal Failure in Type 2 Diabetes: A Medical Catastrophe of Worldwide Dimensions. *Am J Kidney Dis* 34: 795-808, 1999.
3. 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-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-86, 1993.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-53, 1998.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-713, 1998.
6. 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* 4: 859-863, 1989.
7. Ritz E, Koch M, Fliser D, Schwenger V: How can we improve prognosis in diabetic patients with end-stage renal disease? *Diabetes Care* 22:B80-B83 (Supl. 2) 1999.
8. Chantrel F, Enache M, Bouiller M, Kolb I, Kunz K, Petitjean P, Moulin B, Hannedouche T: Abysmal prognosis of patients with type 2 diabetes entering dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14: 129-137, 1999.
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183, 1997.
10. Davidoff F: Blood Sugar, Disease, and Nondisease. *Ann of Int Med* 127: 235-237, 1997.
11. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, Sambataro M, Abaterusso C, Baggio B, Crepaldi G, Nosadini R. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39: 1569-76, 1996.
12. WHO Study Diabetes Mellitus. Technical Report Series, nº 727. Ginebra: WHO, 1985.
13. King H, Aubert RE, Herman WH: Global Burden of Diabetes 1995-2025. Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 21: 1414-1431, 1998.
14. Knowler WC, Bennett PH, Hamman RF, Miller M: Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. *Am J Epidemiol* 108 (6): 497-505, 1978.
15. Monereo S, Fernández MI, Pedrosa S, Elviro R, Belmonte E, Aliaga A: Prevalencia de Diabetes Mellitus registrada en un área sanitaria de la Comunidad de Madrid. *Endocrinología* 44: 208-212, 1997.
16. Castell C, Lloveras G: La diabetes como factor de riesgo cardiovascular. *Jano* 43: 43-6, 1992.
17. Goday A, Serrano M: Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 102: 306-15, 1994.
18. Registro Canario de Enfermos Renales, Memoria Anual, 1998. XVI Reunión de la Sociedad Canaria de Nefrología, Puerto de la Cruz, 1999.
19. III Borrador del Plan de Salud de Canarias. Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales de la Comunidad Autónoma de Canarias. 1996.
20. Plan de Salud e Investigación: Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA) 1997-1998. Editor: Servicio Canario de Salud. Consejería de Sanidad y Consumo. Gobierno de Canarias. Volumen 2, 1999.
21. De Pablos Velasco PL, Rodríguez Pérez F, Pérez Moreno JE, Ania Lafuente B, Martínez Martín FJ, Losada A, Hernández G, Martínez Murado MP, Sánchez Moro V: Prevalencia de la Diabetes Mellitus no dependiente de Insulina en Santa María de Guía. Estudios sobre Diabetes Mellitus en Canarias. Serie Epidemiológica. Servicio Canario de Salud 1999.
22. Renal Data System: USRDS 1999 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 34 (Supl. 1): S40-S50, 1999.
23. Renal Data System: USRDS 1999 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 34 (Supl. 1): S9-S19, 1999.
24. Renal Data System: USRDS 1999 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 34 (Supl. 1): S144-S151, 1999.
25. Annual Report on Management of Renal Failure in Europe, Part I. London, UK, ERA-EDTA Registry, 1998.
26. Disney APS, Russ GR, Walker R, Sheil AGR (eds): ANZDATA Registry Report 1997. Adelaide, South Australia, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, 1998.
27. Disney APS: Some trends in chronic renal replacement therapy in Australia and New Zealand, 1997. *Nephrol Dial Transplant* 13: 854-859, 1998.
28. Kikkawa R, Kida Y, Haneda M: Nephropathy in type II diabetes-Epidemiological issues as viewed from Japan. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2743-2745, 1998.
29. The Norwegian Renal Registry (Norsk Nefrologiregister): *Annual Report* 1997. Oslo, Norway, Norsk Nefrologiregister, 1997.

30. Danish National Registry Report on Dialysis and Transplantation in Denmark 1997. Copenhagen, Denmark, The Danish Society of Nephrology, 1998.
31. García López FJ, Robles R, Gentil MA, Lorenzo Sellarés V, Clèries i Escayola M, García Blasco MJ, Arrieta Lezama J, en representación del Grupo de Registros de Enfermos Renales de España: Comparación de la incidencia, prevalencia, modalidades de tratamiento y mortalidad en pacientes con tratamiento renal sustitutivo en cinco comunidades autónomas españolas en el período 1991-1996. *Nefrología* 19: 443-459, 1999.
32. Ritz E, Stefansky A: Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 27: 167-194, 1996.