



Terapia renoprotectora en la nefropatía diabética. Evidencias disponibles

J. C. Rodríguez Pérez*, **, F. J. Rodríguez Esparragón*, O. Hernández Perera*, C. Plaza** y L. Palop**

*Unidad de Investigación y **Servicio de Nefrología. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Un objetivo primordial del nefrólogo es prevenir la aparición de la nefropatía que progresará a la insuficiencia renal crónica (IRC) e impedir o retrasar la caída de la función renal una vez instaurada la enfermedad. En la nefropatía secundaria a la diabetes mellitus (DM) encontramos el ejemplo más claro de prevención secundaria.

Se estima que el 2-4% de la población general son diabéticos y de éstos el 10% son diabéticos tipo 1 y el 90% tipo 2. Se ha sugerido que del 25 al 45% de los pacientes con DM tipo 1 desarrollará nefropatía a lo largo de su vida. Sin embargo, este porcentaje debe ser mayor cuando se ha documentado la existencia de un 20-30% de microalbuminuria (MAU) subclínica. El pico máximo de aparición de la nefropatía en la DM tipo 1 se encuentra entre los 10-15 años después de la aparición de la enfermedad. Aquellos pacientes que no tienen proteinuria después de 20-25 años de evolución de la diabetes tienen un riesgo de desarrollar enfermedad renal de sólo un uno por ciento anual¹. Aunque la incidencia de nefropatía diabética (ND) en la DM tipo 2 puede variar según el grupo étnico analizado, ésta llega al 20-25% de los pacientes con DM. Relacionado con lo previo, hoy en día sabemos que en países como EE.UU., la ND es la principal causa de inclusión de pacientes en diálisis alcanzando cifras del 40-45%², similares a las existentes en ciertas CCAA españolas como Canarias³. Dada la importancia sanitaria que hoy en día tiene la ND, prevenir su aparición y retrasar su evolución deben constituir objetivos prioritarios del tratamiento de los pacientes diabéticos.

La ND es una constelación de lesiones, que incluye la glomeruloesclerosis, arterionefrosclerosis, la nefritis intersticial crónica y la necrosis papilar, siendo la primera de ellas la lesión más frecuente. Su presencia implica un incremento difuso de la matriz mesangial y engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG), ya presentes al diagnóstico de la

ND. La ND progresa desde la MAU (excreción urinaria de albúmina de 30 a 300 mg/d) a la proteinuria (excreción urinaria de proteínas > 500 mg/d) y a la IRC (la excreción urinaria de proteínas disminuye debido a la disminución del número de nefronas funcionantes). Va a ser precisamente la proteinuria el sello de la ND. La gran mayoría de los postulados fisiopatológicos referentes a los cambios que ocurren durante la progresión de la ND se basan en modelos animales de experimentación. Sin embargo, mientras en los animales predominan las lesiones de carácter focal, en los humanos predominan las lesiones de carácter difuso. La hiperperfusión, la hiperfiltración y la elevada tasa de filtración glomerular son los acontecimientos más precoces que se han podido reconocer en modelos animales⁴. La hiperperfusión, causada por mecanismos intra o extrarrenales, juega un papel primordial en la temprana aparición de la hiperfiltración de la ND. Esta hiperperfusión contribuye a elevar la presión intraglomerular, lo que provoca un aumento de filtrado así como de paso de macromoléculas hacia los túbulos. Este incremento del filtrado se corresponde con el aumento de la tasa de filtración glomerular (FG). La hiperfiltración también podría estar causada por la propia hiperglucemia, glicosilación de la MBG y constricción del mesangio. La hiperperfusión e hiperglucemia mantenida provocan el daño definitivo de los capilares glomerulares y de las membranas basales. En suma, la hiperfiltración es sinónimo de albúmina o proteínas en la orina y representa el daño glomerular. Es por eso que la MAU será el hallazgo inicial pudiendo persistir sin otros síntomas durante 10-15 años, tiempo en el cual el filtrado glomerular disminuye, apareciendo la proteinuria de forma persistente en los siguientes 3 a 7 años. De aquí a la IRC terminal son aproximadamente 10 años (3-20 años)⁵.

LA HEMODINÁMICA RENAL EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Los factores más importantes que controlan la hemodinámica renal son la presión arterial (PA) y la resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes. Las pros-

Correspondencia: Dr. J. C. Rodríguez Pérez
Unidad de Investigación
Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín
35020 Las Palmas de Gran Canaria
E-mail: jcrodrig@invest.hpino.rcanaria.es

taglandinas (PGs) y la angiotensina II (AII) son los principales reguladores de la resistencia arteriolar. Mientras que las PGs son potentes vasodilatadores de ambas arteriolas, la AII actúa como agente vasoconstrictor preferencialmente sobre la arteriola eferente⁶. En general, cualquier aumento o disminución en la PA provocará cambios similares en la presión capilar glomerular (P_{GC}). Un incremento del tono de la arteriola aferente se asocia con una reducción de la P_{GC} , contrariamente a lo que ocurriría en respuesta a un aumento del tono de la arteriola eferente. Los vasos renales sanos responderían casi instantáneamente a los cambios en la PA, manteniendo la P_{GC} lo más constante posible. Esta capacidad se perdería en presencia de enfermedades renales o diferentes medicamentos. A medida que la PA aumenta, el tono de la arteriola aferente se incrementa limitando la transmisión de la PA sistémica al glomérulo. Presiones arteriales sistólicas superiores a 150 mmHg podrían anular este mecanismo compensador y la hipertensión del capilar glomerular provocar un daño irreparable al riñón⁷. En pacientes con ND, la dañada arteriola aferente impediría limitar la transmisión de la PA sistémica al glomérulo; además, en los diabéticos parece existir un incremento del tono de la arteriola eferente debido a la excesiva reactividad vascular a la AII.

La AII es el producto de la acción secuencial de la renina y de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) sobre el angiotensinógeno. La renina, que deriva de la prorenina, está secretada primariamente por las células yuxtglomerulares del riñón. Dos estudios han evaluado la relación entre la prorenina plasmática y las complicaciones de la DM tipo 1. En el primero de ellos, las concentraciones de prorenina plasmática se encontraron elevadas al menos 18 meses antes del desarrollo de la retinopatía y de la ND. La prorenina plasmática por encima de 11,5 ng/litro/s se asoció con un 62% de posibilidades de desarrollar retinopatía o nefropatía ($p < 0,01$). La hemoglobina glicosilada también se encontró más alta en aquellos pacientes con niveles elevados de prorenina plasmática ($p < 0,01$)^{8,9}. Por lo tanto, la sobreactividad del sistema renina-angiotensina (SRA) parece asociarse al desarrollo de ND. Consecuentemente, una estrategia terapéutica que reduzca el tono de la arteriola eferente y la PA sistémica sería ideal para limitar el daño glomerular en los pacientes diabéticos¹⁰.

BENEFICIOS DE LA REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Estudios experimentales

En 1977, Bohrer y cols.¹¹ investigaron hasta qué punto los cambios inducidos en la hemodinámica

glomerular por la renina o AII pudieran contribuir al aumento de la filtración de macromoléculas en ratas Munich-Wistar. La excreción fraccional de macromoléculas y proteínas aumentó significativamente durante la infusión de AII. Esto se traduciría en que debido a las acciones hemodinámicas de la AII se produce proteinuria. Las ratas diabéticas mediante estreptozotocina y mantenidas en hiperglucemia moderada muestran un aumento de FG, tal y como se observa en los estadios iniciales de la DM tipo 1. Este incremento está causado por un aumento del flujo plasmático y de la P_{GC} ¹². Zatz y cols.¹³ encontraron en estudios iniciales en ratas diabéticas que una reducción de la ingesta proteica era capaz de reducir la P_{GC} y el flujo plasmático glomerular. A pesar de la hiperglucemia, la reducción de las proteínas de la dieta previno la aparición de albuminuria y glomerulopatía. En otro estudio de estos mismos autores, el tratamiento crónico con enalapril, un inhibidor de la ECA (IECA), tuvo efectos similares a la restricción de proteínas de la dieta¹⁰. Los autores compararon ratas recibiendo enalapril con aquéllas que recibían solamente insulina. En el grupo tratado con el IECA las ratas reducían su PA sistémica; con normalización de la P_{GC} a pesar de la hiperglucemia. Utilizando ratas de la cepa Sprague-Dawley sometidas a 5/6 de nefrectomía (Nx) y tratadas con enalapril o con un antagonista del calcio (ACA), felodipino, Jackson y cols.¹⁴ no encontraron diferencias en la PA sistémica, sin embargo la proteinuria disminuyó con enalapril y aumentó con el ACA ($p < 0,001$), y el enalapril redujo además la aparición de glomeruloesclerosis (GES). Anderson y cols.¹⁵, realizando técnicas de micropunción y morfología renal en ratas sujetas a 5/6 de Nx tratadas con placebo, enalapril combinación de hidralazina e hidroclorotiazida a dosis equivalentes, encontraron una reducción similar de la PA en aquellas ratas tratadas con medicación frente a las tratadas con vehículo. Sin embargo, las ratas tratadas con enalapril mostraron una reducción significativa de la proteinuria y menores lesiones de GES. En otro estudio, Cooper y cols.¹⁶ evaluaron los efectos del enalapril sobre la estructura glomerular y albuminuria en ratas diabéticas normotensas, diabéticas hipertensas y controles hipertensas, encontrando que el enalapril prevenía el incremento en el grosor de la MBG en los tres grupos. La albuminuria también disminuyó en todos los grupos, en las controles hipertensas y diabéticas normotensas se normalizó totalmente, mientras que las diabéticas hipertensas se hicieron microalbuminúricas. Los autores concluyen que el enalapril retrasa el daño glomerular y la aparición de albuminuria en la rata diabética con o sin hipertensión arterial (HTA).

Estudios clínicos

En 1982, Mogensen y cols.¹⁷ comunicaron por vez primera los hallazgos de un pequeño estudio realizado en pacientes con DM tipo 1 y proteinúricos, en los que tras el control de la PA se reducía la tasa de disminución del FG. Esto se acompañaba de una reducción de la excreción urinaria de albúmina. A partir de entonces, numerosos estudios han sido publicados comunicando que el control de la PA en los pacientes diabéticos puede reducir la caída del filtrado glomerular. Como la DM y la HTA ocurren comúnmente de forma simultánea, la mayoría de los estudios realizados en este sentido tratan de establecer el papel de los IECA frente a otros fármacos en el control de la PA. Todos los estudios que incluyen grupo placebo¹⁸⁻²⁴ mostraron un beneficio positivo para los IECA, sin embargo solo tres de estos estudios fueron doble ciego²¹⁻²³. Otra crítica a la mayoría de estos trabajos es el escaso número de pacientes analizados. En todos ellos puede demostrarse el importante papel de la HTA en la progresión de la enfermedad renal. En aquellos estudios donde sólo se analizaron pacientes diabéticos normotensos^{18,21-25} puede observarse el efecto antiproteinúrico de los IECA, lo que apoya que este efecto sea independiente del control de la PA. En un gran meta-análisis de administración de agentes antihipertensivos a pacientes diabéticos, los IECA demostraron una reducción de la proteinuria independientemente de los cambios ocurridos en los niveles de PA y de la duración del tratamiento²⁶. Otros estudios han demostrado igualmente una reducción de la proteinuria y de la progresión de la nefropatía con otros agentes antihipertensivos, aunque esto parece atribuirse exclusivamente al control de las cifras de PA. Los resultados de dos estudios de Bjorck y cols.^{27,28} apoyan el uso de los IECA sobre otros fármacos antihipertensivos como primera línea de tratamiento para los pacientes diabéticos tipo 1, presenten o no HTA. La disminución del FG disminuyó hasta un 50% respecto al uso de otros fármacos. En la DM tipo 1, fue la publicación del trabajo de Lewis y cols.²⁹ lo que provocó un acuerdo federado para intentar disminuir la progresión de la enfermedad renal en EE.UU. En este estudio, la tasa de reducción del FG fue del $11 \pm 21\%$ en el grupo tratado con captopril frente a un $17 \pm 20\%$ en el grupo placebo. Además, el captopril redujo la excreción urinaria de proteínas cerca de 300 mg/día. Tras este estudio, Viberti y cols.³⁰ demostraron la eficacia en prevención primaria del captopril en pacientes diabéticos tipo 1 normotensos. El captopril fue capaz de reducir la aparición de proteinuria persistente en 92 pacientes con MAU.

La protección renal en la DM tipo 2 fue observada por Ravid y cols.³¹. La administración de enalapril redujo la excreción urinaria de albúmina y la mantuvo sin modificaciones durante 7 años, al contrario de lo que ocurrió con el grupo placebo. La función renal evaluada por la inversa de la creatinina se deterioró progresivamente en el grupo placebo (16% en 7 años), manteniéndose estable en el grupo enalapril. Para Yokoyama y cols.³², en un interesante trabajo en DM tipo 2, la excreción urinaria de proteínas fue el predictor más potente de progresión de daño renal y los IECA capaces de retrasar significativamente el desarrollo de insuficiencia renal respecto a otros agentes antihipertensivos, particularmente en aquellos pacientes con proteinuria inferior a 2,5 g/d.

PROTEINURIA

La presencia de MAU en pacientes con DM es un marcador esencial de una situación de mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad micro y macrovascular. Varios estudios transversales han demostrado unánimemente un aumento de la incidencia de la mortalidad cardiovascular³³⁻³⁷.

Estudios experimentales

Ya existen evidencias en modelos experimentales que la persistencia de proteinuria no se asocia exclusivamente con el desarrollo de GES, sino también con el desarrollo de fibrosis intersticial progresiva³⁸. Amplios y numerosos estudios han demostrado que la alteración en las propiedades de permeabilidad de la barrera de filtración glomerular influencia el paso de macromoléculas hacia el espacio urinario. El aumento de la P_{GC} se ha asociado con estos cambios funcionales en el manejo de las proteínas³⁹, mientras su reducción se acompaña de una disminución de la proteinuria. Aunque se ha considerado a la proteinuria como un marcador de la extensión del daño glomerular, estudios recientes en animales han demostrado que la proteinuria por sí misma contribuye al daño renal⁴⁰. La rata BioBreeding/Worcester desarrolla de forma espontánea un síndrome similar a la DM tipo 1 del humano. Estas ratas presentan hipertrofia y engrosamiento progresivo de la MBG, que se correlaciona con el grado de control glicémico y la proteinuria.

Preferencialmente los IECA, y más recientemente los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) reducen la PA sistémica y del capilar glomerular, demostrando los mayores efectos sobre

la reducción en la excreción urinaria de proteínas⁴¹. La reducción en la proteinuria por este tipo de fármacos, debido a su especial efecto sobre el SRA, se acompaña no sólo de reducción del daño glomerular sino también intersticial. Son escasos los estudios que han evaluado los efectos de otros fármacos en modelos de animales diabéticos, la mayoría de ellos realizados con ACA. Los resultados han sido contradictorios^{42,43}, sobre todo cuando se han utilizado ACA dihidropiridínicos, traduciendo su escasa o nula acción sobre la P_{CC}. Se ha achacado su potencial efecto beneficioso al control de las cifras de PA y/o reducción de la hipertrofia renal, otro fenómeno requerido para que se establezca el daño renal⁴⁴.

Estudios clínicos

Un nutrido número de estudios ha evidenciado que los pacientes con síndrome nefrótico y proteinuria (incluida la diabética) persistente, tienen mal pronóstico renal^{45,46}. La remisión de la proteinuria se asocia con mejoría de la supervivencia renal y global⁴⁷. Estos estudios establecieron la evidencia de que en la enfermedad renal diabética la proteinuria predecía a aquellos individuos con mayor riesgo de padecer una pérdida progresiva de su función renal. El peor pronóstico puede observarse en los pacientes diabéticos tipo 1 con ND y proteinuria de rango nefrótico⁴⁸. Los pacientes que se mueven en los terciles inferiores de albuminuria (< 423 µg/min) tienen una pérdida de FG de 3,8 ml/min/año frente a 9.0 ml/min/año que pierden los pacientes situados en los terciles más altos (albuminuria > de 2.076 µg/min). Para Ravid y cols.⁴⁹, el riesgo de transición de MAU a proteinuria establecida fue semejante en la DM tipo 1 y en la tipo 2. En el meta-análisis realizado por Kasiske y cols.²⁶, evaluando 100 estudios en pacientes con diabetes tipo 1 y 2, se concluye que los IECA reducen la proteinuria independientemente de los cambios en la PA sistémica, tipo de diabetes, estadio de nefropatía y duración del tratamiento. Además, los IECA poseen un efecto favorable sobre el FG independientemente de la PA. La reducción en la proteinuria conseguida con otros agentes antihipertensivos parece explicarse exclusivamente por los cambios inducidos en la PA. Un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, demostró que el captopril impedía la progresión a proteinuria clínica y prevenía el aumento en la excreción urinaria de albúmina en diabéticos tipo 1 no hipertensos con MAU³⁰. Un estudio previo de Lewis y cols.²⁹ ya dejaba constancia del valor positivo de la intervención en la DM tipo 1 con proteinuria, reduciendo la tasa de progresión de la nefropatía. Para

Laffel y cols.⁵⁰, los pacientes diabéticos tipo 1 normotensos incrementan su MAU un 11,8% anual y reducen su FG 4 ml/min/año frente a los tratados con captopril que reducen su MAU un 17,9% y mantienen estable su FG.

Otros agentes antihipertensivos han sido considerados menos efectivos en la reducción de la proteinuria y daño renal. Así, algunos ACA no parecen modificar la P_{CC} y con ello parecen no poseer influencia sobre la excreción urinaria de proteínas. Algunos estudios llevados a cabo con ACA tipo dihidropiridínicos han puesto de manifiesto un incremento en la excreción urinaria de proteínas^{51,52}. Sólo diltiazem y verapamilo parecen poseer un efecto renoprotector, sobre todo en aquellos pacientes con proteinuria inferior a 500 mg/día^{51,52}. En un trabajo realizado en España sobre 103 pacientes con DM tipo 2, HTA y proteinuria, pudo observarse que la asociación verapamilo-trandolapril a igualdad de reducción de la PA alcanzaba una disminución de la proteinuria similar a la conseguida con enalapril-hidroclorotiazida, aunque se obtenía un mejor perfil metabólico con la asociación IECA + ACA⁵³.

Respecto a los ARA II, sabemos que son farmacológicamente diferentes a los IECA. Éstos inhiben la conversión de angiotensina I a AII e interfieren con la degradación de la bradikina, mientras los primeros bloquean la unión de la AII a los receptores AT1, responsables de la vasoconstricción, efectos proliferativos y de la retención de sal de la AII. La similitud en sus acciones se centra en que ambos aumentan la actividad de renina plasmática, ya sea por efecto rebote o por reducción de la PA⁵⁴. Pohl y cols., del Grupo de Estudio Colaborativo⁵⁵, demuestran la capacidad de reducción de los ARA II sobre la proteinuria en pacientes diabéticos tipo 2 con HTA. Aunque el uso de la asociación IECA y ARA II precisa de más estudios para evaluar todo su perfil de efectos en los pacientes diabéticos, es de interés analizar los resultados del trabajo realizado en pacientes con glomerulonefritis IgA, donde se demuestra una vez más la reducción de la proteinuria independientemente de la disminución de las cifras de PA, sugiriéndose un mecanismo sinérgico de estos dos tipos de fármacos⁵⁶.

CONTROL GLICÉMICO

El valor del control glicémico en la progresión de la ND se estableció claramente en el Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), un estudio randomizado y prospectivo de 10 años de duración, que valoró si el control intensivo de la glucemia podría prevenir o retrasar el desarrollo de las com-

plicaciones crónicas de la diabetes⁵⁷. Todos los pacientes incluidos eran portadores de DM tipo 1, y el mejor control glucémico se acompañó de una tasa de reducción en la aparición de MAU y proteinuria. En un estudio de 6 años de duración se obtuvieron semejantes resultados en japoneses con DM tipo 2⁵⁸. En el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) pudo observarse que la reducción en un 1% de la HbA1c reducía la incidencia de complicaciones cardiovasculares en un 25%⁵⁹. Otros estudios recogidos y analizados en un meta-análisis⁶⁰ ya habían comunicado el efecto beneficioso de un estricto control de la glucosa en sangre. Por el contrario, el Microalbuminuria Collaborative Study⁶¹ y el estudio Oslo⁶² no encontraron estos resultados en prevención secundaria.

La mayoría de las conclusiones obtenidas de estos trabajos tiran por tierra la idea equivocada de que una vez instaurada la albuminuria, el control metabólico pierde su impacto beneficioso sobre la función y morfología renal. Para Parving y cols.⁶³, las variaciones en la glucemia y la albuminuria podrían explicar 2/3 partes de la reducción de FG en los pacientes con DM tipo 1 a lo largo de 10 años de estudio.

RESTRICCIÓN EN LA INGESTA PROTEICA

La DM en sus estadios iniciales se asocia generalmente a hiperfiltración, y es en los diferentes modelos experimentales donde se ha podido comprobar que ésta es mediada por la hiperperusión glomerular y el incremento de la P_{GC} ⁶⁴. Es la hiperfiltración la que precede a la albuminuria, crítica para el desarrollo de la glomerulosclerosis y el deterioro de la función renal. En los sujetos sanos el FG se incrementa en un 30-40% tras una ingesta elevada de proteínas, sin estar claro si esto se debe a hiperperusión o a hiperfiltración. La restricción proteica retrasa la progresión de la enfermedad renal en la gran mayoría de los modelos experimentales utilizados⁶⁵. Los mecanismos que se han sugerido para este efecto protector han sido varios: reducción de la hiperfiltración y P_{GC} , reducción en la producción glomerular de eicosanoides (inducen vasoconstricción de la arteriola aferente), reducción de la proteinuria debido a un efecto protector sobre la permeabilidad del capilar glomerular, efecto hipolipemiante o previniendo la hipertrofia glomerular. Sorprendentemente, la mayoría de los estudios observacionales realizados en pacientes diabéticos han fallado para poder mostrar un efecto significativamente beneficioso sobre la disminución del FG^{32,66,67}. Sin embargo, un reciente meta-análisis⁶⁸ de 5 grandes

estudios realizados en diabéticos tipo 1 con MAU o proteinuria establecida mostró que una dieta restringida en proteínas (< 0,8 g/kg/d) fue capaz de reducir significativamente la proteinuria o la disminución del aclaramiento de creatinina (OR 0,56 [95% IC 0,40-0,77]). El adecuado ajuste para otros factores como tratamiento antihipertensivo, métodos de valoración de la función renal, etc., resta valor a los resultados encontrados. Por el contrario, los datos obtenidos en población no diabética son bastante más sólidos⁶⁸.

HIPERLIPIDEMIA

La ND se asocia con una alteración del perfil lipídico (consistente en elevación de lipoproteínas ricas en triglicéridos) ya desde los estadios iniciales del daño renal. Aunque la mayoría de los estudios experimentales han mostrado un efecto deletéreo de la hiperlipidemia en la progresión de la ND, los resultados de los trabajos llevados a cabo en humanos son más contradictorios. Originariamente se pensaba que la hiperlipidemia favorecía la progresión de la enfermedad renal, una vez el daño sobre el capilar glomerular estaba establecido, permitiendo el paso de lípidos, lipoproteínas y lipoproteínas oxidadas hacia el mesangio⁶⁹. La hipercolesterolemia puede también inducir un aumento de la P_{GC} estimulando la síntesis de eicosanoides vasodilatadores. Los estudios realizados en diabéticos tipo 1 y tipo 2 han mostrado una correlación entre el colesterol sérico y la progresión de la ND, pero sólo en los análisis univariados, no obteniéndose datos significativos en los análisis de regresión múltiple^{32,70}. Los estudios que han podido demostrar alguna correlación positiva han sido en los análisis *post hoc*. Permanece controvertido si el polimorfismo del gen de la Apo E pudiera ser un factor importante en el desarrollo de la ND⁷¹. En este momento, nos parecen claramente necesarios los estudios randomizados con gran número de pacientes para poder establecer el verdadero papel de la hiperlipidemia en la progresión de la ND.

TABAQUISMO

Desde hace más de 20 años se ha responsabilizado al tabaco como factor de progresión de la ND, pero se entiende poco su mecanismo de acción, aunque se ha demostrado una prevalencia de hiperfiltración glomerular mayor en los fumadores que en los no fumadores⁷². Hoy día sabemos que los fumadores importantes sufren un aumento agudo de

la frecuencia cardíaca y de la PA, pero la pérdida urinaria de albúmina y el FG no se alteran en los diabéticos tipo 1⁷³. Estudios recientes han sugerido el importante papel de la activación simpática, incremento de la producción de endotelina y la disfunción endotelial en la génesis del daño renal aparecido en los pacientes diabéticos. El cese del tabaquismo aparentemente reduce la progresión hacia la insuficiencia renal, sin embargo, el reducido número de pacientes que consiguen la deshabituación impide obtener resultados concluyentes^{74,75}.

FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS

Se ha descrito que la oligonefropatía se asocia con un mayor riesgo de hipertensión intraglomerular y sistémica favoreciendo la expresión de la enfermedad renal⁷⁶. Estudios aislados relativamente frecuentes asocian la baja estatura (dentro del rango de normalidad) con un riesgo aumentado de desarrollar ND⁷⁷ o MAU entre los no diabéticos⁷⁸. Faltan más estudios al respecto para poder establecer esta posible asociación.

El papel de la AII, mediante sus acciones hemodinámicas y proliferativas, ha sido igualmente establecido en el inicio y desarrollo de la ND⁷⁹. A este respecto se ha podido asociar el polimorfismo I/D de la ECA con mayores concentraciones de ECA sérica, particularmente la variante DD. Algún estudio⁸⁰ ha comunicado que aquellos individuos con DM tipo 2 con la variante DD progresaban a la IRC en los siguientes 10 años. En el estudio UKPDS pudo observarse que aquellos pacientes diabéticos tipo 2 con MAU presentaban una mayor prevalencia de DD. Esto no pudo ser demostrado en un estudio llevado a cabo en Canarias, aunque su objetivo fue la prevalencia e incidencia de enfermedad coronaria⁸¹. Kunz y cols.⁸² no encontraron asociación del genotipo de la ECA en los caucásicos afectados de DM tipo 2, pero sí en los diabéticos tipo 1, aunque la heterogeneidad de los estudios impedía sacar conclusiones claras, estableciendo la importancia de las diferencias étnicas en este tipo de análisis. Cuando en el estudio PROCAGENE se analizó el polimorfismo M235T del gen del angiotensinógeno, encontramos una correlación entre PA media y el logaritmo de la excreción urinaria de albúmina en los individuos diabéticos tipo 2 con el gen 235T del angiotensinógeno. Este gen se asoció a mayor riesgo de ND en los varones con DM tipo 2. Es probable que estudios longitudinales y con muestras más amplias puedan aportar más información acerca de la susceptibilidad genética para presentar ND en los pacientes portadores de DM.

En resumen, no parece haberse establecido una diferencia clara entre el inicio y la progresión de la ND en los individuos con DM tipo 1 y tipo 2. A nuestro entender, son la proteinuria y la PA los factores que han de identificarse y controlarse más severamente para frenar e impedir el inicio y desarrollo de la ND. Así, el curso natural de la enfermedad podría ser modificado mediante el control glicémico estricto y la medicación antihipertensiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, Bahnsen M, Lauritzen M, Hougaard P, Lauritzen E: Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296: 156-160, 1988.
2. US Renal Data System: URSDS 2000 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2000.
3. García-López FJ, Robles R, Gentil MA, Lorenzo V, Clèries M, García-Blasco MJ, Arrieta J: 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. Grupo de Registros de Enfermos Renales de España. *Nefrología* XIX: 443-459, 1999.
4. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 72: 375-380, 1982.
5. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Groop LC: Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes of long duration. *Br Med J* 305: 1051-1053, 1992.
6. Dunn MJ: Prostaglandins, angiotension II, and proteinuria. *Nephron* 55 (Supl. 1): 30-37, 1990.
7. Johnson RJ, Schreiner GF: Hypothesis: the role of acquired tubulointerstitial disease in the pathogenesis of salt-dependent hypertension. *Kidney Int* 52: 1169-1179, 1997.
8. Wilson DM, Luetscher JA: Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 323: 1101-1106, 1990.
9. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M: Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med* 312: 1412-1417, 1985.
10. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77: 1925-1930, 1986.
11. Bohrer MP, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM: Mechanism of angiotensin II-induced proteinuria in the rat. *Am J Physiol* 233: F13-21, 1977.
12. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 19: 410-415, 1981.
13. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM: Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82: 5963-5967, 1985.
14. Jackson B, Cubela R, Debrevi L, Whitty M, Johnston CI: Disparate effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and

- calcium blocker treatment on the preservation of renal structure and function following subtotal nephrectomy or streptozotocin-induced diabetes in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 (Supl. 10): S167-169, 1987.
15. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 77: 1993-2000, 1986.
 16. Cooper ME, Allen TJ, MacMillan PA, Clarke BE, Jerums G, Doyle AE: Enalapril retards glomerular basement membrane thickening and albuminuria in the diabetic rat. *Diabetologia* 32: 326-328, 1989.
 17. Mogensen CE: Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285: 685-688, 1982.
 18. Insua A, Ribstein J, Mimran A: Comparative effect of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropathy. *Postgrad Med J* 64 (Supl. 3): 59-62, 1988.
 19. Stornello M, Valvo EV, Scapellato L: Hemodynamic, renal, and humoral effects of the calcium entry blocker nicardipine and converting enzyme inhibitor captopril in hypertensive type II diabetic patients with nephropathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 14: 851-855, 1989.
 20. Parving HH, Hommel E, Smidt UM: Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J* 297: 1086-1091, 1988.
 21. Marre M, Leblanc H, Suárez L, Guyenne TT, Menard J, Passa P: Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria. *Br Med J (Clin Res Ed)* 294: 1448-1452, 1987.
 22. Marre M, Chatellier G, Leblanc H, Guyene TT, Menard J, Passa P: Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *Br Med J* 297: 1092-1095, 1988.
 23. Drummond K, Levy-Marchal C, Laborde K, Kindermans C, Wright C, Dechaux M, Czernichow P: Enalapril does not alter renal function in normotensive, normoalbuminuric, hyperfiltrating type I (insulin-dependent) diabetic children. *Diabetologia* 32: 255-260, 1989.
 24. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH: Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 303: 81-87, 1991.
 25. Parving HH, Hommel E, Damkjaer Nielsen M, Giese J: Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J* 299: 533-536, 1989.
 26. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 118: 129-138, 1993.
 27. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Nyberg G, Aurell M: Contrasting effects of enalapril and metoprolol on proteinuria in diabetic nephropathy. *Br Med J* 300: 904-907, 1990.
 28. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M: Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br Med J* 304: 339-343, 1992.
 29. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
 30. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF: Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 271: 275-279, 1994.
 31. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M: Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 118: 577-581, 1993.
 32. Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, Ishii A, Takeda M, Babazono T, Ujihara U, Takahashi C, Omori Y: Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia* 40: 405-411, 1997.
 33. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310: 356-360, 1984.
 34. Messent JW, Elliott TG, Hill RD, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC: Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. *Kidney Int* 41: 836-839, 1992.
 35. Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud U, Murrells TJ: Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetics. *Diabet Med* 1: 17-19, 1984.
 36. Schmitz A, Vaeth M: Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabet Med* 5: 126-134, 1988.
 37. Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet PZ, Linnane AW: Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in diabetic subjects and entire population of Nauru. *Diabetes* 38: 1602-1610, 1989.
 38. Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998.
 39. Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, Bertani T, Remuzzi G: Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest* 85: 541-549, 1990.
 40. Remuzzi G, Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 38: 384-394, 1990.
 41. Anderson S, Rennke HG, García DL, Brenner BM: Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 36: 526-536, 1989.
 42. Jyothirmayi GN, Reddi AS: Effect of diltiazem on glomerular heparan sulfate and albuminuria in diabetic rats. *Hypertension* 21: 795-802, 1993.
 43. Perico N, Amuchastegui CS, Malanchini B, Bertani T, Remuzzi G: Angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade both normalize early hyperfiltration in experimental diabetes, but only the former prevents late renal structural damage. *Exp Nephrol* 2: 220-228, 1994.
 44. Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I: Glomerular hemodynamic changes vs hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 35: 654-660, 1989.
 45. Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 33: 1004-1010, 1999.
 46. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH: Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 42: 715-719, 1993.
 47. Cameron JS, Glasscock RJ: Natural history and outcome of the nephrotic syndrome. En: Cameron JS, Glasscock RJ (eds.). *The Nephrotic Syndrome*. Dekker, New York, 999-1033, 1988.
 48. Watkins PJ, Blainey JD, Brewer DB, Fitzgerald MG, Malins JM, O'Sullivan DJ, Pinto JA: The natural history of diabetic renal disease. A follow-up study of a series of renal biopsies. *Q J Med* 41: 437-456, 1972.
 49. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M: Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition

- in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 156: 286-289, 1996.
50. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ: The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 99: 497-504, 1995.
 51. Mimran A, Insa A, Ribstein J, Monnier L, Bringer J, Mirouze J: Contrasting effects of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropathy. *J Hypertens* 6: 919-923, 1988.
 52. Kloke HJ, Branten AJ, Huysmans FT, Wetzels JF: Antihypertensive treatment of patients with proteinuric renal diseases: risks or benefits of calcium channel blockers? *Kidney Int* 53: 1559-1573, 1998.
 53. Nieto J, Gómez-Campdera F, Rodríguez-Pérez JC, Robles R, Calvo C, García-Puig J, Martín-Hidalgo A, Ruilope LM, Garrido J, Tisaire J: Better control of hypertensive type 2 diabetic patients with albuminuria: a prospective randomized double-blind trial. The Travend Study Group. *J Am Soc Nephrol* 10: A0676, 1999.
 54. Weir MR: Pharmacologic antagonism of the renin-angiotensin-aldosterone system: a focus on angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *CVR & R* 37-42, 1995.
 55. Phol M, Cooper M, Ulrey J, Pauls J, Rhode R: Safety and efficacy of irbesartan in hypertensive patients with type II diabetes and proteinuria. The Collaborative Study Group. *Am J Hypertens* 10: 105A, 1997.
 56. Russo D, Pisani A, Balletta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M, Minutolo R: Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 33: 851-856, 1999.
 57. 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: 977-986, 1993.
 58. 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. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995.
 59. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 317: 713-720, 1998.
 60. Wang PH, Lau J, Chalmers TC: Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 341: 1306-1309, 1993.
 61. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *Br Med J* 311: 973-977, 1995.
 62. Bangstad HJ, Osterby R, Dahl-Jorgensen K, Berg KJ, Hartmann A, Hanssen KF: Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 37: 483-490, 1994.
 63. Parving HH, Rossing P, Hommel E, Smidt UM: Angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy: ten years' experience. *Am J Kidney Dis* 26: 99-107, 1995.
 64. Meyer TW, Baboolal K, Brenner BM: Nephron adaptation to renal injury. En: Brenner BM (ed.) *The Kidney*. 5 ed. Saunders, Philadelphia, 2011-2048, 1996.
 65. Jacobson HR: Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet* 338: 419-423, 1991.
 66. Breyer JA, Bain RP, Evans JK, Nahman NS, Jr., Lewis EJ, Cooper M, McGill J, Berl T: Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *Kidney Int* 50: 1651-1658, 1996.
 67. Alaveras AE, Thomas SM, Sagriotis A, Viberti GC: Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 12 (Supl. 2): 71-74, 1997.
 68. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124: 627-632, 1996.
 69. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z: Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet* 2: 1309-1311, 1982.
 70. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR: Hypercholesterolemia—a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int* 45: S125-S131, 1994.
 71. Bonnet F, Cooper ME: Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: insights from experimental data and clinical studies. *Diabetes Metab* 26: 254-264, 2000.
 72. Orth SR, Ritz E, Schrier RW: The renal risks of smoking. *Kidney Int* 51: 1669-1677, 1997.
 73. Hansen HP, Rossing K, Jacobsen P, Jensen BR, Parving HH: The acute effect of smoking on systemic haemodynamics, kidney and endothelial functions in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Scand J Clin Lab Invest* 56: 393-399, 1996.
 74. Ritz E, Ogata H, Orth SR: Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 26: 54-63, 2000.
 75. Krimholtz M, Thomas S, Viberti G: Cigarette smoking and diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 130: 85-93, 2000.
 76. Brenner BM, Chertow GM: Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 23: 171-175, 1994.
 77. Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Boelskifte S, Brenner BM, Parving HH: Short stature and diabetic nephropathy. *Br Med J* 310: 296-297, 1995.
 78. Gould MM, Mohamed-Ali V, Goubet SA, Yudkin JS, Haines AP: Microalbuminuria: associations with height and sex in non-diabetic subjects. *Br Med J* 306: 240-242, 1993.
 79. Fogarty DG, Krolewski AS: Genetic susceptibility and the role of hypertension in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 6: 184-191, 1997.
 80. Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y, Tomonari H, Mitarai T, Hamaguchi A, Kubo H, Kawaguchi Y, Kon V, Matsuoka K, Ichikawa I, Sakai O: Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 50: 657-664, 1996.
 81. Rodríguez-Esparragón F, Rodríguez-Pérez JC, Hernández-Peñero O, Fiuza-Pérez M, Hernández E, Anabitarte-Prieto A, Avalos O: Falta de asociación de los polimorfismos I/D del gen de la enzima convertora y A1166C del gen del receptor AT1 con la enfermedad isquémica del corazón en la población canaria. *Hipertensión* 17 (número extraordinario): 11, 2000.
 82. Kunz R, Bork JP, Fritsche L, Ringel J, Sharma AM: Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: a methodologic appraisal and systematic review. *J Am Soc Nephrol* 9: 1653-1663, 1998.