



Diabetes y riñón: predictores de nefropatía y factores de progresión

E. González, M. Ortiz y M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

PREDICTORES DE NEFROPATÍA DIABÉTICA

Se estima en un 25-45% el porcentaje de pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo I que desarrolla nefropatía. En la DM tipo II, aunque los datos disponibles son menos concluyentes, dicho porcentaje parece oscilar entre un 10 y un 25% de los casos. Recientes datos epidemiológicos sugieren que la proporción de pacientes que desarrolla nefropatía está disminuyendo en la DM tipo I, en parte como consecuencia de un control metabólico más estricto y del empleo de fármacos hipotensores (particularmente inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina) en fases más precoces del proceso. Por el contrario, no hay evidencia de una tendencia similar en la DM tipo II, e incluso algunos estudios muestran un aumento en la proporción de pacientes con nefropatía.

Siguen sin estar claros los motivos por los que menos de la mitad de los enfermos diabéticos desarrolla nefropatía. En los pacientes de raza blanca con DM tipo I, el máximo riesgo se presenta en la segunda década desde la aparición de la diabetes. Posteriormente el riesgo va disminuyendo, incluso en casos con muy mal control metabólico de la enfermedad. Por otra parte, diversos estudios han mostrado una clara agregación familiar de la nefropatía diabética: así, en un trabajo en el que se analizaron hermanos diabéticos de pacientes con DM previamente conocida, se encontró que un 71% de los hermanos de casos con nefropatía diabética presentaban también datos de nefropatía, mientras que el porcentaje bajaba a un 25% en los hermanos de pacientes sin nefropatía¹. En la diabetes tipo II se ha observado la misma tendencia de agregación familiar: entre los indios Pima, colectivo que presenta una de las tasas de prevalencia de DM tipo II más altas del mundo, se comprobó que un solo un 14% de los diabéticos nacidos de padres diabéticos pero

sin nefropatía presentaban proteinuria; cuando uno de los padres tenía proteinuria el porcentaje subía a un 23%, y a un 46% cuando ambos progenitores padecían nefropatía diabética². Otros estudios han confirmado esta susceptibilidad intrafamiliar para el desarrollo de nefropatía diabética³. Estos datos, junto a la llamativa resistencia para el desarrollo de nefropatía en pacientes y en familias con un control de la glucemia no mejor que el de otros casos con afectación renal, han llevado a la sospecha de que existe una base genética que condiciona la predisposición a padecer nefropatía diabética.

BASES GENÉTICAS DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

A pesar de la sospecha de una predisposición genéticamente determinada y de los diversos estudios realizados, no existen datos concluyentes; incluso, algunos de los resultados publicados son abiertamente contradictorios entre sí³. Es probable que la falta de datos definitivos derive de cuestiones metodológicas: la mayor parte de los estudios realizados ha seguido la técnica de caso-control, es decir, comparar la frecuencia de distintos polimorfismos genéticos en un grupo de diabéticos con nefropatía con la obtenida en otro grupo control de diabéticos sin afectación renal. Los datos obtenidos con estos estudios han sido llamativamente contradictorios: así, mientras en algunos se encontraba una relación entre el genotipo DD del gen de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y la predisposición a padecer nefropatía diabética, otros no corroboraron estos hallazgos o incluso obtenían conclusiones contrarias^{3,4}. Algunos autores han sostenido que el diseño caso-control no es adecuado para la investigación de marcadores genéticos de predisposición a una determinada enfermedad; este problema sería mayor en patologías como la DM, en la que es posible que sean varios los genes implicados en la predisposición a desarrollar nefropatía. El abordaje intrafamiliar, en familias con varios miembros diabéticos podría ser más conveniente, analizando genéticamente los casos con nefropatía y comparándolos con familia-

Correspondencia: Dr. M. Praga
Hospital 12 de Octubre
Ctra. de Andalucía, km. 5,400
28041 Madrid

res sin ella. Con este abordaje se obviarían los inevitables sesgos inherentes a los diseños caso-control; no obstante, la obtención de un número suficiente de familias con varios miembros afectados de DM y distinta repercusión renal es difícil.

Los genes más estudiados han sido los del sistema renina-angiotensina, teniendo en cuenta las importantes influencias de dicho eje en la progresión de la nefropatía diabética. Mediante estudios intrafamiliares en diabetes tipo I, no se encontraron diferencias de polimorfismos en los genes que codifican angiotensinógeno ni ECA. No obstante, sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas en una región del cromosoma 3, cercana al gen que codifica los receptores AT1 de la angiotensina II. Un análisis más detallado descartó que fuera este gen el implicado, pero sí un gen muy próximo al mismo y pendiente de caracterizar⁵. En estudios caso-control se han observado polimorfismos del gen del angiotensinógeno en aparente relación con la predisposición a padecer nefropatía diabética, pero dichos estudios están pendientes de confirmación así como de profundizar en su significación biológica. En cuanto a los polimorfismos del gen de la ECA (polimorfismos II, ID y DD) ya hemos comentado los resultados contradictorios existentes: aunque una serie de trabajos iniciales señalaron al genotipo DD como particularmente susceptible de desarrollar nefropatía, otros estudios más recientes no confirman tal asociación.

Otras asociaciones genéticas con predisposición al desarrollo de nefropatía que han sido descritas recientemente⁶ afectan al gen de la aldosa reductasa y al genotipo de la haptoglobina. No obstante, se requieren estudios que confirmen y profundicen en estas asociaciones.

ASPECTOS RACIALES, CONGÉNITOS Y SOCIOECONÓMICOS

La nefropatía diabética ha desplazado a las glomerulonefritis como primera causa de insuficiencia renal (IR) terminal en todos los países en los que se dispone de registros fiables. Además, la incidencia de DM tipo II está aumentando de manera dramática en todos los países. Siguen sin estar los claros los motivos de este cambio: algunos autores sostienen que la prolongación de las expectativas de vida alcanzada en los últimos decenios puede estar desenmascarando una tendencia a la diabetes que la mayoría de seres humanos padecería. Sin embargo, hay una serie de datos epidemiológicos que no encajan bien con esta hipótesis: la actual epidemia de DM tipo II es particularmente evidente en algunos grupos sociales muy deprimidos en los que las expectativas de vida

no han variado en los últimos años; tal es el caso de los mencionados indios Pima y otros colectivos de indios americanos, los aborígenes australianos y los sujetos de etnia afroamericana en USA. En todos ellos se ha descrito no sólo una alta incidencia de diabetes, sino también de hipertensión arterial (HTA), nefropatía diabética e IR terminal⁷.

Aunque es posible que los citados colectivos compartan una base genética que los haga más proclives a la diabetes, HTA y nefropatía diabética, la disparidad geográfica iría en principio en contra de esta posibilidad. Por el contrario, resultan más evidentes otras similitudes: bajo nivel socioeconómico, cambios drásticos de estilo de vida (paso de sociedades rurales con dificultades para obtener alimentos a suburbios de ciudad con sedentarismo, obesidad y cuadro global de «aculturación») y una elevada prevalencia de prematuridad en los recién nacidos. Por estas características, se ha postulado que la hipótesis del «bajo peso en el nacimiento» podría ser la mejor explicación de su tendencia a presentar diabetes e IR terminal⁷. Experimentos publicados hace ya bastantes años habían demostrado que si a un animal de laboratorio preñado se le mantenía con una dieta hipocalórica e hipoproteica, las crías nacidas presentaban un número de nefronas por riñón y un número de islotes de Langerhans pancreáticos muy inferior al de crías de animales bien alimentados⁸. Extrapolando estos datos al ser humano, se formuló una hipótesis similar: una defectuosa alimentación materna durante el embarazo conduciría al nacimiento de recién nacidos con una reserva renal y pancreática limitada, que les haría susceptibles de desarrollar DM del adulto, HTA (por la dificultad de eliminar sal) e IR.

En los últimos años se han publicado varios estudios, de procedencias muy diversas (Inglaterra, USA, China), que confirman, en principio, la validez de esta hipótesis: en todos ellos se ha observado una relación inversa entre el peso al nacer y la predisposición a padecer HTA y DM en la edad adulta⁹. Entre los aborígenes e indios americanos también existen datos de que el peso al nacer condiciona la predisposición a la diabetes y al fallo renal. En los países desarrollados (Inglaterra, USA), en los que también se ha observado la influencia del peso al nacer, los pacientes que están desarrollando diabetes son sobre todo los nacidos en las décadas 1930-1950, períodos con problemas económicos graves. En consecuencia, es posible que la obesidad, el sedentarismo y otros factores como dislipemias o tabaquismo hagan de detonante en pacientes con una limitada reserva renal y pancreática, precipitando la aparición de diabetes y, dentro de ésta, la de nefropatía diabética. Se ha comprobado, en poblaciones sin nefropatía conocida, que el número de nefronas por

riñón oscila entre 300.000 y más de 1.300.000, lo que apoyaría la hipótesis de la «masa nefronal» como determinante de la aparición y evolución de diversas nefropatías, entre ellas la diabética. Estudios autopsicos recientes han confirmado que los nacidos con bajo peso presentan un número de nefronas significativamente inferior, influyendo decisivamente el tabaquismo materno durante el embarazo¹⁰.

FACTORES DE PROGRESIÓN EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La nefropatía diabética es una causa frecuente de aparición de insuficiencia renal terminal y entrada en programas de hemodiálisis con una incidencia del 30-35% en EE.UU. y del 12% en España. Para intentar retrasar el inicio y progresión de la nefropatía se deben corregir y controlar los diferentes factores que contribuyen a su evolución. Los estudios en pacientes que desarrollan DM con o sin evidencia clínica de nefropatía diabética han identificado numerosos factores de riesgo asociados a un incremento del daño renal que se describen a continuación.

Hiper glucemia

El insuficiente control de la glucemia es un factor predictivo en el desarrollo de nefropatía diabética tipo I y tipo II. En este sentido se ha desarrollado el estudio multicéntrico «Control and Complication Trial (DCCT)» que muestra que un control glucémico intenso en pacientes con DM insulino-dependiente previene el desarrollo de nefropatía, aparición de microalbuminuria y retinopatía¹¹. Krolewski ha establecido una correlación entre la intensidad de la hiper glucemia y el riesgo de desarrollar microalbuminuria en pacientes con DM insulín dependiente. Unos niveles de HbA1c inferior al 8% suponen un menor riesgo de aparición de nefropatía; sin embargo, con niveles de HbA1c superior al 10% el riesgo de desarrollar microalbuminuria se incrementa de forma exponencial con independencia de la duración de la diabetes¹².

En la hiper glucemia mantenida la glucosa es metabolizada por los tejidos a través de la vía de los polioles. En esta ruta la aldolasa reductasa actúa transformando el exceso de glucosa en sorbitol, implicado en la patogenia de la retinopatía, nefropatía, neuropatía y cataratas. El mecanismo de acción se conoce sobre todo a través de la neuropatía diabética experimental, en la cual el acúmulo de sorbitol se asocia a una disminución de mioinositol, anomalías del metabolismo de los fosfoinosítidos y reducción de la acti-

vidad Na, K-ATPasa. La inhibición de la aldolasa reductasa puede disminuir el crecimiento mesangial y en estudio preliminares de pacientes diabéticos se muestra una reducción de la excreción urinaria de albúmina. La glicación proteica (formación no enzimática de productos terminales de la glicosilación; AGE) es el segundo mecanismo patogénico que hay que considerar en la hiper glucemia crónica. La glicación de la albúmina contribuye a su pérdida por la membrana basal glomerular y el acúmulo de proteínas glicadas estimula el crecimiento de la matriz mesangial. Vlassara y cols. han identificado un receptor en la membrana de los macrófagos que se une específicamente a este tipo de proteínas e induce la síntesis de TNF- α y de interleukina-1. Estas citoquinas estimulan mitógenos que favorecen la agregación plaquetaria y liberan sustancias vasoactivas (endotelina, angiotensina II) que actúan como estimulantes del crecimiento de forma directa o a través de la expresión de otros factores de crecimiento como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor transformador del crecimiento beta (TGF- β). Estos factores están implicados en el desarrollo de la hipertrofia glomerular y además estimulan la síntesis y depósito de numerosas proteínas de matriz extracelular (laminina, fibronectina, colágeno tipo IV) e inhiben su degradación dando lugar a un aumento de grosor de la membrana basal glomerular e hiperplasia mesangial^{13,14}. Basándose en estos datos existen estudios experimentales que demuestran que la aminoguanidina actúa disminuyendo la formación de AGE y es capaz de inhibir la proteinuria y la esclerosis glomerular en la rata.

La eficacia de un estricto control glucémico puede reflejarse en una remisión parcial de la hiperfiltración inicial e hipertrofia glomerular y el retraso en la aparición de microalbuminuria. Se ha observado que una normogluemia mantenida y prolongada puede llegar a estabilizar o disminuir la microalbuminuria. Algunos autores postulan que el estricto control de la glucemia no frena la progresión del daño renal una vez que ha aparecido proteinuria. Sin embargo, en pacientes con trasplante de páncreas y una situación de eugluemia se ha evidenciado una mejoría de las lesiones renales a los 10 años de seguimiento con disminución del grosor de la membrana basal glomerular, del volumen del mesangio y reducción de las lesiones nodulares que pueden llegar a desaparecer¹⁵.

Hipertensión arterial

La HTA adquiere mayor importancia en los pacientes diabéticos porque su prevalencia es el doble que en el resto de la población. Se estima que entre

un 35-75% de las complicaciones vasculares que presenta el paciente diabético, entre ellas la progresión de la IR, son consecuencia de la aparición de HTA, siendo la normotensión un factor predictivo de mayor supervivencia.

Existen diferencias en el origen de la HTA en la DM tipo I y tipo II. La nefropatía diabética es la causa más frecuente de HTA en la DM tipo I mientras que en la DM tipo II la HTA suele aparecer con función renal normal asociándose a obesidad y edad avanzada. Se calcula que en un 30% de los casos con DM tipo II se detecta HTA en el momento del diagnóstico, siendo la HTA esencial la causa más frecuente.

En la mayoría de modelos experimentales el control de la TA sistémica es fundamental para prevenir o disminuir las lesiones histológicas. Esta relación beneficiosa entre control de la TA y retraso en la progresión de la IR crónica (IRC) también ha sido mostrada en estudios clínicos, como el «Modification of Diet in Renal Disease» (MDRD study), que demostró que controles estrictos de TA, con una TA media < 92 mmHg (equivalente a 125/75) determinaban una mejor evolución de la función renal. Este efecto favorable del control estricto era más acusado cuando la proteinuria basal era importante (> 3 g) y el grado de reducción en los primeros meses era evidente¹⁶. El beneficio del tratamiento antihipertensivo eficaz en la DM tipo I también se ha correlacionado con disminución de la microalbuminuria y enlentecimiento de la velocidad del descenso del filtrado glomerular hasta en un 50-60%.

El objetivo terapéutico de la HTA va dirigido a frenar la progresión de la nefropatía diabética, así como a reducir la morbi-mortalidad de la enfermedad cardiovascular. Las cifras óptimas de presión arterial en el paciente diabético se sitúan claramente por debajo del resto de población hipertensa. El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ha objetivado que el tratamiento enérgico de la presión arterial (144/82 mmHg) es más eficaz que el estricto control glucémico en la prevención del riesgo cardiovascular. Los datos del estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) también han demostrado una reducción del riesgo cardiovascular cuando el descenso medio de la tensión arterial se sitúa en torno a 138,5/82,6 mmHg, con especial relevancia en el subgrupo que tuvieron cifras de TAD \leq 80 en el que se obtuvo una reducción de hasta un 50% en los eventos cardiovasculares¹⁷. Si bien ningún fármaco ha demostrado mayor beneficio en el control de las cifras tensionales en la DM, numerosos trabajos muestran una superioridad de los IECA sobre otros hipotensores para frenar o enlentecer la progresión de IRC. Esto es debido a su influencia hemodinámica y a los efectos antihipertroóficos que poseen. Los IECA han demostrado su capacidad para pre-

venir y enlentecer la progresión de la nefropatía diabética¹⁸; aunque no existen trabajos prospectivos disponibles aún, numerosos datos sugieren que los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II poseen el mismo efecto renoprotector. La capacidad antiproteinúrica y renoprotectora de los IECA es en gran medida independiente de su efecto antihipertensivo, de tal manera que en pacientes diabéticos y normotensos también han mostrado una reducción en la progresión de la proteinuria.

El papel de los antagonistas del calcio en la nefropatía diabética es controvertido, pero se ha sugerido que los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamil) poseen un efecto antiproteinúrico y pueden tener una acción renoprotectora independiente de su capacidad antihipertensiva. Existe algún trabajo que muestra descensos significativos en la excreción de albúmina similares a los obtenidos con los IECA, pero actualmente la experiencia es aún muy limitada¹⁹.

Proteinuria

Numerosos trabajos han mostrado que el grado de proteinuria es un marcador pronóstico de gran importancia en cualquier nefropatía. Sin embargo, estudios recientes están otorgando a la proteinuria el papel de factor que colabora activamente en la progresión de daño renal, demostrando que el paso anómalo de estas proteínas por los túbulos y estructuras glomerulares induce lesiones específicas²⁰. Modelos experimentales en los que se induce una proteinuria masiva (administración de puromicina o adriamicina) han mostrado que las proteínas filtradas por el glomérulo se reabsorben activamente por las células del túbulo proximal. Esta reabsorción se acompaña de cambios histológicos evidentes, con acúmulo de las proteínas en los lisosomas con congestión y finalmente rotura de los mismos. Además, la presencia de proteínas en la luz tubular estimula la síntesis en las células epiteliales de numerosas citoquinas y factores de crecimiento como la endotelina, TGF- β , factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), factores quimiotácticos de monocitos (MCP-1) y RANTES. Estos factores provocan infiltración celular de intersticio y aparición de zonas de fibrosis, hallazgos comunes en cualquier nefropatía proteinúrica. Los mecanismos que median entre la proteinuria y el aumento de producción de citocinas y factores de crecimiento son bastantes desconocidos, pero se empiezan a descubrir vías de conexión. Las células del epitelio tubular proximal presentan en su superficie receptores específicos para numerosas sustancias vasoactivas y proinflamatorias que el glomérulo deja

escapar al perder su capacidad de selección. Por otra parte, se ha comprobado que la reabsorción proteica estimula la expresión de diversos genes proinflamatorios y profibrogénicos a través del factor de transcripción NF- κ B (nuclear factor κ B). La importancia de la proteinuria como factor patogénico en la progresión de la IRC se demuestra al comprobar que la utilización de cualquier medida terapéutica que posea un efecto antiproteinúrico va seguida de una clara mejoría o prevención de las alteraciones tubulointersticiales mencionadas. Los grandes estudios multicéntricos que han demostrado la influencia favorable de los IECA en la progresión de la nefropatía diabética o de las nefropatías crónicas no diabéticas muestran que la reducción de la proteinuria es el dato que se asocia más estrechamente con el efecto beneficioso de estos fármacos^{18,21}.

Hiperfiltración glomerular inicial

En la DM se ha descrito una situación de hiperfiltración glomerular, frecuente a pesar de existir un número de nefronas normal, con vasodilatación preglomerular e incremento del filtrado glomerular y de la fracción de filtración. En las biopsias renales de pacientes diabéticos, la hipertrofia glomerular es un hallazgo habitual. Estos cambios funcionales y morfológicos pueden revertirse rápidamente con un estricto control de la glucemia o con restricción proteica. A pesar de numerosos estudios, no están esclarecidos los mecanismos que inducen a la hiperfiltración en la diabetes. Es posible que los cambios en la reabsorción tubular de sodio, producidos por la sobrecarga de glucosa en el túbulo, tengan importancia a través de una modificación de la retroalimentación túbulo-glomerular, con la consecuente vasodilatación de la arteria glomerular aferente. Varios estudios sugieren que la hiperfiltración tiene importancia patogénica en el posterior desarrollo de nefropatía diabética. Tras años con filtrados glomerulares elevados comienza a aparecer microalbuminuria, tendencia a la HTA y normalización del filtrado glomerular²². Esta fase de hiperfiltración es considerada como el primer estadio de la nefropatía diabética. Las medidas empleadas en los modelos experimentales de la ablación renal, como son la restricción proteica y el uso de IECA, han probado su eficacia ya que previenen y mejoran las lesiones de la nefropatía diabética.

Obesidad

En la DM tipo II, cuya prevalencia es hoy en día muy superior a la tipo I, es muy frecuente la aso-

ciación con la obesidad. Los pacientes obesos presentan filtrados glomerulares elevados de manera habitual y pueden desarrollar proteinuria y lesiones de glomeruloesclerosis. La resistencia a la insulina, frecuente entre los obesos, induce cambios hemodinámicos glomerulares por vasodilatación de las arteriolas preglomerulares. Por otra parte, la coexistencia de dislipemia y alteraciones en la función endotelial, comunes también en la obesidad, pueden jugar un papel importante²³. Existe un estudio que pone en conexión la obesidad con la glomeruloesclerosis, refiriendo que la leptina, hormona producida por los adipocitos, y cuyos niveles están aumentados en los sujetos obesos, induce proliferación celular glomerular, incremento de la expresión de TGF- β , proteinuria y lesiones de glomeruloesclerosis cuando se infunde a animales de experimentación²⁴. Sin embargo, no existen estudios prospectivos acerca de la posible influencia de la pérdida de peso sobre la progresión de la nefropatía en pacientes con DM tipo II, la mayor parte de los cuales presenta sobrepeso u obesidad.

Dislipemia

La importancia de la dislipemia sobre la nefropatía diabética no ha sido constatada en estudios controlados. Se ha objetivado que dietas ricas en colesterol producen en la rata y cobaya aceleración de la glomeruloesclerosis. Las ratas Zucker constituyen un modelo de obesidad genéticamente determinada acompañada de hiperlipemia, hiperinsulinemia y glomeruloesclerosis progresiva. En este modelo experimental, el tratamiento hipolipemiente reduce la intensidad de la proteinuria y las lesiones de esclerosis glomerular. Mulec y cols. han encontrado un retraso en la progresión de la insuficiencia renal en pacientes diabéticos con colesterol bajo, comparados con aquellos que tenían cifras altas del mismo. La hiperlipemia puede estar implicada en el desarrollo de la nefropatía produciendo aumento de la presión intraglomerular inducido por la viscosidad, proliferación de células y matriz mesangial (provocado por el receptor para las LDL que poseen las células mesangiales), aumento de macrófagos en el glomérulo y formación de lipoproteínas oxidadas, que parece ser la vía más importante para el daño renal causado por lípidos. En las nefropatías crónicas, la formación a nivel glomerular de oxígeno activado está incrementada, lo que favorece la oxidación de LDL, que a su vez estimula la síntesis de endotelina, tromboxano y angiotensina, así como diversas citoquinas proinflamatorias. Los fármacos hipolipemiantes contrarrestan estos mecanismos a tra-

vés de una disminución de los niveles de lípidos, pero además, las estatinas (inhibidores de la HMG-Co reductasa) poseen una serie de efectos específicos independientes de su acción hipolipemiente, como la inhibición del efecto de factores de crecimiento y de la síntesis de citoquinas proinflamatorias, que pueden explicar también su efecto favorable sobre el daño vascular y sobre la progresión de la esclerosis glomerular en condiciones de normolipemia.

Tabaquismo

El tabaco es un factor de riesgo independiente en la enfermedad cardiovascular y en la diabetes, contribuye a acelerar la angiopatía y la enfermedad arteriosclerótica. El tabaquismo se asocia a una elevación de las concentraciones plasmáticas del colesterol total y VLDL con reducción del HDL, así como a un aumento de la resistencia a la insulina y un peor control glucémico²¹. Existen trabajos que muestran que la población con DM tipo I fumadora tiene concentraciones plasmáticas altas de moléculas de adhesión (ICAM-1) que provoca disfunción endotelial y contribuye decisivamente a la progresión de la IR produciendo fibrosis intersticial y glomerular²². De esta manera, el tabaco constituye un factor de riesgo en la aparición y progresión del daño renal en pacientes diabéticos y está claramente asociado a una menor supervivencia de estos pacientes en diálisis. Posiblemente, el abandono del tabaco tiene mayores beneficios que cualquier otra intervención no farmacológica en la supervivencia del paciente diabético.

BIBLIOGRAFÍA

- Quinn M, Angelico MC, Warran JH, Krolewski AS: Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 39: 940-945, 1996.
- Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC: Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima indians with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 33: 438-443, 1990.
- Krolewski AS. Genetics of diabetic nephropathy: Evidence for major and minor gene effects. *Kidney Int* 55: 1582-1596, 1999.
- Kunz R, Bork JP, Fritsche L y cols.: Association between the ACE insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 9: 1653-1670, 1998.
- Moczulski DK, Rogus JJ, Antonellis A, Warran JH, Krolewski AS: Major susceptibility locus for nephropathy in type I diabetes on chromosome 3q. *Diabetes* 47: 1164-1169, 1998.
- Shah VO, Scavini M, Nikolic J y cols.: Z-2 microsatellite allele is linked to increased expression of the aldose reductase gene in diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2886-2890, 1998.
- Lopes AAS, Port FK: The low birth weight hypothesis as a plausible explanation for the black/white differences in hypertension, non-insulin dependent diabetes and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 25: 350-356, 1995.
- Hall SM, Zeman FJ: Kidney function of the progeny of rats fed a low protein diet. *J Nutr* 95: 49-54, 1969.
- Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ: Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus and obesity in US men. *Circulation* 94: 3246-3250, 1996.
- Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I: Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 58: 770-773, 2000.
- The DCCT Research Group: Diabetes control and complications trial: results of feasibility study. *Diabetes Care* 10: 1-19, 1987.
- Krolewski AS. The natural history of diabetic nephropathy in type I diabetes and the role of hypertension. *Ann Int Med* 110: 795-798, 1989.
- Vlassara H, Brownlee M, Manaque K, Pasagian A, Cerami A. Cachectin/TNF and IL-2 synthesis and secretion are induced by glucose modified protein binding to a high affinity macrophage receptor. *Science* 2240 (Supl. 4858): 1546-1548, 1988.
- Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 318 (Supl. 20): 1315-1321, 1988.
- Fioretto P, Steffes MV, Sutherland DE y cols.: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339: 69-75, 1998.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ y cols. (modification of Diet in Renal Disease study Group): The effects of dietary protein restriction on blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 884-887, 1994.
- Hansson L, Zanchetti A, Caarruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S y cols.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 351: 1755-1762, 1998.
- Lewis EJ, Hunsicker L, Bain RP, Rhode RP, for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
- Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 50: 1641-1650, 1996.
- Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51: 2-15, 1997.
- Maschio G, Alberti D, Janin G y cols.: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 334: 939-945, 1996.
- Rudberg S, Persson B Dahlquist G: Increased glomerular filtration rate as predictor on diabetic nephropathy-results from a 8 year prospective study. *Kidney Int* 41: 822-828, 1992.
- Dengel DR, Goldber AP, Mayuga RS, Kairis GM, Weir MR. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction and renal injury. *Hypertension* 28: 127-132, 1996.
- Wolf G, Hamman A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Zyyadeh FN, Stahl RA. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells. Potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 56: 860-872, 1999.
- Zoppini G, Targher G, Cacciatori V y cols.: Chronic cigarette smoking is associated with increased plasma circulating intercellular adhesion molecule 1 levels in young type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 22: 1871-1874, 1999.