



# Lesiones histológicas renales en pacientes con diabetes mellitus tipo II

I. Castellano, A. Covarsí, R. Novillo, J. R. Gómez-Martino y \*L. Ferrando

Sección de Nefrología, \*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

## RESUMEN

La glomeruloesclerosis diabética es la causa más frecuente de afectación renal en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo II, muchas veces con lesiones vasculares. Sin embargo, no es despreciable la importancia de otras patologías glomerulares. El objetivo de este estudio ha sido evaluar la prevalencia de nefropatía no diabética (NND) en biopsias renales realizadas en pacientes seleccionados afectos de DM, e identificar marcadores clínicos que pueden predecir su presencia en esta población.

Revisamos 20 biopsias realizadas a otros tantos pacientes con DM tipo II. Los criterios para su indicación fueron la ausencia de retinopatía, presencia de hematuria, insuficiencia renal de aparición reciente, inexplicada o de rápida progresión, proteinuria de comienzo brusco y DM de corta evolución (inferior a 3 años). De los 20 casos, nueve correspondieron a nefropatías diabéticas (ND) (45%) y 11 a NND (55%). Entre éstos, hubo una nefropatía IgA, 7 glomerulonefritis membranosas y 3 vasculitis. No encontramos diferencias en cuanto al sexo, tiempo de evolución de DM, insulino terapia, HbA1c, proteinuria, presencia de síndrome nefrótico, HTA, valor de IgA sérica o tamaño renal. El grupo de la NND presentó microhematuria en el 63,6% frente al 44,4% de los pacientes con ND (NS).

El índice de masa corporal fue más elevado en los pacientes con NND ( $30 \pm 6,7$  vs  $22 \pm 2,9$ ;  $p < 0,01$ ), al igual que el CCr ( $82,2 \pm 51,4$  ml/m vs  $40,4 \pm 19,6$  ml/m;  $p < 0,05$ ). Aquellos con ND tenían una edad más avanzada ( $67 \pm 11,2$  vs  $54,3 \pm 4,6$ ;  $p < 0,05$ ).

Los 3 pacientes que mostraron retinopatía presentaron una ND en la biopsia renal (especificidad diagnóstica del 100%), aunque el 66,7% de los pacientes con glomeruloesclerosis diabética carecían de retinopatía.

Podemos concluir que los pacientes con DM tipo II con signos clínicos de enfermedad renal no diabética, tales como insuficiencia renal de reciente comienzo o de rápida evolución, proteinuria de inicio brusco, presencia de sintomatología sistémica, ANCA positivo o sedimento patológico, presentan una incidencia de ésta lo suficientemente elevada como para justificar la realización de una biopsia renal. Aunque el número de pacientes es escaso, la presencia de retinopatía tiene un valor predictivo del 100% para la ND, por lo que su existencia podría obviar esta prueba diagnóstica.

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus. Biopsia renal. Nefropatía diabética. Nefropatía no diabética.

Recibido: 19-IV-2001.

En versión definitiva: 29-X-2001.

Aceptado: 5-XI-2001.

**Correspondencia:** Dra. Inés Castellano

Sección de Nefrología

Hospital San Pedro de Alcántara

Avda. Millán Astray, s/n

10003 Cáceres

## RENAL HISTOLOGIC LESIONS IN PATIENTS WITH TYPE II DM

## SUMMARY

*Diabetic glomerulosclerosis is the most frequent cause of renal disease in patients with type II diabetes mellitus (DM), sometimes accompanied by vascular lesions. However, other glomerular pathologies are important in these patients. The aim of this study was to evaluate the prevalence of non-diabetic nephropathy (NDN) in selected patients with type II DM, and to identify clinical markers that may predict its presence in this population.*

*We reviewed 20 renal biopsies performed on twenty patients with type II DM. Nine of them showed diabetic nephropathy (DN) (45%), whereas eleven showed NDN (55%): 1 IgA nephropathy, 3 vasculitis and 7 membranous nephropathy. We found no differences between the two groups with regard to sex, duration of DM, insulin therapy, glycosylated haemoglobin, proteinuria, presence of nephrotic syndrome, hypertension, serum IgA level or renal size. The NDN group had haematuria in 63.6%, whereas the patients with DN had it in 44.4% (NS).*

*Body mass index was higher in NDN patients ( $30 \pm 6.7$  vs  $22 \pm 2.9$ ;  $p < 0.01$ ), The same was true for creatinine clearance ( $82.2 \pm 51.4$  ml/m vs  $40.4 \pm 19.6$  ml/m;  $p < 0.05$ ). The age at the moment of diagnosis was higher in ND patients ( $67 \pm 11.2$  vs  $54.3 \pm 4.6$ ;  $p < 0.05$ ).*

*The 3 patients who had diabetic retinopathy were found to have DN on renal biopsy (diagnostic specificity = 100%), although 66.7% of the patients with diabetic glomerulopathy had no retinopathy.*

*We conclude that patients with type II DM with renal findings suggesting non-diabetic renal disease frequently it have NDN, and a renal biopsy must be performed. The presence of retinopathy has a predictive value of 100% in predicting DN, therefore its existence may make this diagnostic procedure unnecessary.*

**Key words: Diabetes mellitus. Renal biopsy. Diabetic nephropathy, Non-diabetic nephropathy.**

## INTRODUCCIÓN

La nefropatía glomerular diabética (ND) es la causa más común de afectación renal en la diabetes mellitus (DM). Desde la descripción clásica de Kimmestiel y Wilson en 1936, la glomeruloesclerosis diabética se considera como la principal causa de insuficiencia renal en pacientes diabéticos<sup>1</sup>. Aproximadamente el 30-40% de los pacientes con DM desarrollan ND<sup>2</sup>. Mientras que en aquellos con DM tipo I, la evolución clínica de la nefropatía está perfectamente definida por las diferentes fases (hiperfiltración, microalbuminuria, proteinuria e insuficiencia renal)<sup>3</sup>, esto no es exactamente así en la DM tipo II, en la cual no es raro descubrir la afectación renal escaso tiempo después del diagnóstico de la enfermedad<sup>4</sup>. La proteinuria persistente es su distintivo, y la ND puede diagnosticarse clínicamente cuando están presentes los siguientes cri-

terios adicionales: retinopatía o neuropatía diabética, y ausencia de otros datos clínicos o de laboratorio a favor de una enfermedad renal diferente de la glomeruloesclerosis diabética, tales como insuficiencia renal de creciente comienzo o de rápida progresión, sedimento urinario patológico, proteinuria de inicio brusco, sintomatología sistémica con elevación de los reactantes de fase aguda o ANCA positivo<sup>5</sup>. Sin embargo, un paciente diabético con proteinuria puede tener también una nefropatía no diabética (NND) o presentar la coexistencia de ambas. El riesgo de NND en pacientes diabéticos tipo I es alrededor del 4%<sup>5</sup>. En la DM tipo II este riesgo es desconocido, aunque parece ser más elevado. La prevalencia varía considerablemente según los distintos autores y los criterios utilizados por los distintos grupos para la selección de los pacientes biopsiados, desde un 0,5% en series de autopsia no seleccionadas<sup>6</sup> hasta un 80%

en un grupo de pacientes en la India<sup>6</sup>. En la mayoría de los estudios, dicha prevalencia se encuentra entre el 18-60%<sup>8-17</sup>.

La NND descrita con mayor frecuencia es la nefropatía membranosa, seguida por la nefropatía IgA, aunque hay series en las que se cita una incidencia elevada de glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía de cambios mínimos o incluso glomerulonefritis proliferativa aguda<sup>6-18</sup>.

Todavía no hay consenso en lo que se refiere a qué casos deben ser biopsiados. Una actitud demasiado restrictiva llevaría a infradiagnosticar patologías potencialmente tratables, mientras que la práctica de biopsias renales a pacientes no seleccionados conlleva la realización de una técnica diagnóstica cruenta, no exenta de complicaciones, a pacientes que no van a obtener ningún beneficio terapéutico. Parece que hay acuerdo más o menos generalizado en cuanto a que debe reservarse la biopsia renal para aquellos casos con DM tipo II sin retinopatía, proteinuria de inicio súbito, insuficiencia renal de rápida evolución o manifestaciones extrarrenales de enfermedad sistémica<sup>19</sup>. Por ello el objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de NND en pacientes diabéticos tipo II a los cuales se les realizó una biopsia renal, e identificar los diferentes marcadores clínicos que puedan predecir su presencia en dicha población.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Revisamos retrospectivamente las biopsias renales realizadas entre marzo de 1983 y diciembre de 2000 en el Hospital San Pedro de Alcántara. En el momento de la biopsia se valoraron los siguientes aspectos: sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), tiempo de evolución de la diabetes, insulino-terapia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), presencia de retinopatía, aclaramiento de creatinina (CCr), insuficiencia renal, proteinuria de 24 horas, microhematuria, hipertensión arterial (HTA), IgA sérica y tamaño renal.

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de la historia clínica.

Los pacientes fueron clasificados como diabéticos tipo II cuando el inicio de la DM fue posterior a los 40 años y no precisaron tratamiento insulínico en los 2 años siguientes al diagnóstico.

El IMC se calculó mediante la fórmula peso/talla<sup>2</sup>. El tiempo de evolución de la DM, valorado en meses, se consideró como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de diabetes y el momento de realizarse la biopsia renal. La retinopatía fue confirmada mediante el examen de fondo

de ojo. El CCr se calculó mediante la fórmula de Cockcroft-Gault para evitar la recogida de orina de 24 horas como fuente de error<sup>20</sup>. Se consideró la insuficiencia renal cuando las cifras de creatinina sérica fueron > 1,5 mg/dl y/o el CCr < 70 ml/min, y fue definida como insuficiencia renal de rápida progresión cuando el valor de la creatinina sérica se incrementó un 50% en los 3 últimos meses. La proteinuria se midió en la orina recogida durante 24 horas, y se consideró significativa si > 0,3 g/24 horas, en dos ocasiones. El síndrome nefrótico fue diagnosticado por la presencia de edemas, proteinuria > 3,5 g/24 horas y albúmina < 30 g/l. La hematuria se definió por la existencia de cinco o más eritrocitos por campo. La HTA fue definida como tensión arterial > 140/90 en ausencia de tratamiento, medida en reposo, o la necesidad de utilizar tratamiento hipotensor para mantener cifras inferiores a éstas<sup>21</sup>. El tamaño renal fue estimado mediante ecografía.

La biopsia renal se indicó cuando estuvo presente uno o varios de los siguientes criterios: ausencia de retinopatía, presencia de hematuria, insuficiencia renal de aparición reciente, inexplicada o de rápida progresión, proteinuria de comienzo brusco y diabetes de corta evolución (inferior a 3 años). Se realizó mediante punción percutánea con aguja de Vim-Silverman modificada; y desde el año 1990 guiada por control ecográfico.

Los cilindros renales fueron procesados para microscopía óptica (MO) e inmunofluorescencia (IF). Para MO, el tejido fue fijado en formol tamponado al 10% e incluido en parafina en un procesador automático (Tissue-Tek<sup>®</sup> VIP, Miles Scientific). Posteriormente se realizaron cortes seriados a 4 µm y se aplicaron las siguientes tinciones: Hematoxilina-Eosina, PAS (Ácido Periódico de Schiff), Tricómico de Masson y Plata-Metanamina, todos ellos mediante kit comercial (Isokit<sup>®</sup> Bio-óptica, Milano, Italy). Para IF, los cilindros renales fueron embebidos en gelatina OCT (Compound Prod 36160 3E, BDH Gurr<sup>®</sup>, England) y congelados en histocriotomo de Leitz R<sup>®</sup> (Kryostat 1720) a -30°. Se realizaron cortes entre 2 y 4 µm y técnicas de Inmunofluorescencia directa utilizando anticuerpos policlonales obtenidos en cabra y marcados con FITC (Isocianato de Fluoresceína) frente a IgG, IgA, IgM y C3 (Anacrom<sup>®</sup> Diagnósticos).

La clasificación histológica de las lesiones glomerulares se hizo en base a la definición de la OMS. Los criterios de diagnóstico aplicados fueron los siguientes: *Glomerulosclerosis Difusa*: Incremento difuso de la matriz mesangial, en ausencia de depósitos de Inmunoglobulinas y amiloide. Se asocia engrosamiento de membranas capilares. *Glomeru-*

*losclerosis Nodular*: nódulos hialinos hipocelulares que ocupan el centro de uno o más lóbulos, en un número variable de glomérulos. Ausencia de depósitos de amiloide, cadenas ligeras e Inmunoglobulinas. *Glomerulonefritis membranosa*: Depósitos de complejos inmunes epi o intramembranosos con engrosamiento variable de las membranas capilares glomerulares, sin proliferación mesangial. *Glomerulonefritis Mesangial IgA*: Incremento focal o difuso de matriz y celularidad mesangial con depósitos de IgA. *Vasculitis*: infiltrado inflamatorio de paredes vasculares con necrosis fibrinoide, fenómenos de leucocitoclastia y/o fibrosis cicatricial. Pueden asociarse las siguientes lesiones glomerulares: esclerosis focal, necrosis fibrinoide del ovillo y proliferación extracapilar<sup>22</sup>.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático Rsigma (Madrid, Horus Informática). Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y las variables cualitativas mediante porcentajes.

## RESULTADOS

Entre marzo de 1983 y diciembre de 2000 se realizaron un total de 385 biopsias renales en nuestro hospital, de las cuales 22 correspondían a pacientes con diagnóstico de DM (5,7%). Dos casos pertenecían a DM tipo I, cuyo criterio para la realización

**Tabla I.** Descripción de los pacientes incluidos en el estudio

Nº Pacientes	20
Sexo (H/M)	11/9
Edad (años)	60,1 $\pm$ 11,9
Índice de masa corporal	26,7 $\pm$ 6,4
Meses desde el diagnóstico de la DM	49,6 $\pm$ 44,7
Insulinoterapia	2 (10%)
HbA1c	6,4 $\pm$ 1,5
Retinopatía	3 (15%)
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	63,4 $\pm$ 44,8
Insuficiencia renal	11 (55%)
Proteinuria (g/24 h)	5,3 $\pm$ 4,2
Síndrome nefrótico	9 (45%)
Microhematuria	11 (55%)
HTA	11 (55%)
Valor de IgA sérica	352,6 $\pm$ 203,6
Tamaño renal (cm)	11,0 $\pm$ 1,0

H: hombres, M: mujeres, DM: diabetes mellitus, HbA1c: hemoglobina glicosilada, HTA: hipertensión arterial.

de la biopsia fue la ausencia de retinopatía. Ambos presentaron glomeruloesclerosis nodular en el examen histopatológico y fueron eliminados. Los otros 20 correspondieron a DM tipo II, y fueron incluidos en el estudio. Sus características se muestran en la tabla I.

Nueve pacientes presentaron ND (8 glomeruloesclerosis nodular y 1 glomeruloesclerosis difusa); en 3

**Tabla II.** Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con ND

Pac.	Meses desde Dg de la DM	Retinopatía	Hematuria	Proteinuria (g/24 h)	S. Nefrótico	IMC	Criterio para la BR	Histología
1	82 m	No	No	3 (g/24 h)	No	28	Ausencia de retinopatía	GS nodular y difusa. NAE
2	24 m	No	Sí	6,5 (g/24 h)	No	20	Ausencia de retinopatía. Hematuria DM corta evolución	GS nodular y difusa
3	?	Sí	Sí	9,7 (g/24 h)	Sí	25	DM no conocida Hematuria	GS nodular
4	48 m	No	Sí	4 (g/24 h)	Sí	19	Ausencia de retinopatía Hematuria	GS difusa. NAE
5	80 m	No	No	2,3 (g/24 h)	No	23	Ausencia de retinopatía Enf. Sistémica (LNH)	GS modular. Infiltrado linfocitario intersticial
6	36 m	No	No	2,4 (g/24 h)	No	21	Ausencia de retinopatía DM corta evolución	GS nodular y difusa. Hialinosis arteriolar
7	85 m	Sí	No	4 (g/24 h)	Sí	24	IR de rápida progresión S. Nefrótico	GS nodular
8	150 m	No	No	2 (g/24 h)	No	20	Ausencia de retinopatía Hematuria	GS nodular
9	75 m	Sí	Sí	5,1 (g/24 h)	Sí	24	Hematuria S. Nefrótico de reciente Dg	GS nodular

DM: diabetes mellitus, Dg: diagnóstico, IMC: índice de masa corporal, BR: biopsia renal, GS: glomeruloesclerosis, NAE: nefroangioesclerosis, IR: insuficiencia renal.

**Tabla III.** Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con NND

Pac.	Meses desde Dg de la DM	Retinopatía	Hematuria	Proteinuria (g/24 h)	S. Nefrótico	IMC	Criterio para la Br	Histología
1	?	No	Sí	0,3 (g/24 h)	No	27	Hematuria DM no conocida	Nefropatía IgA
2	?	No	Sí	1,7 (g/24 h)	No	21	IRRP Clínica sistémica (fiebre, peso)	GN necrotizante focal y Segmentaria. Vasculitis necrotizante fibrinoide
3	65 m	No	Sí	0,5 (g/24 h)	No	23	IRRP Clínica sistémica (fiebre, peso)	GN extracapilar Vasculitis necrotizante
4	36 m	No	Sí	4,9 (g/24 h)	No	26	pANCA +. MPO > 100 UI/ml IRRP Clínica sistémica (fiebre, artralgias) Proteinuria de inicio brusco	tipo PAN microscópica Infiltración inflamatoria de arteriolas aferentes Esclerosis glomerular segmentaria con proliferación extracapilar
5	?	No	No	8 (g/24 h)	Sí	43	S. Nefrótico de inicio brusco	Nefropatía membranosa
6	72 m	No	Sí	14,9 (g/24 h)	Sí	32	Ausencia de retinopatía S. Nefrótico de inicio brusco	Nefropatía membranosa estadio I
7	18 m	No	No	3 (g/24 h)	No	28	DM de corta evolución	Nefropatía membranosa estadio I - II
8	96 m	No	No	16 (g/24 h)	Sí	27	S. Nefrótico de reciente comienzo	Nefropatía membranosa estadio II
9	5 m	No	Sí	7 (g/24 h)	Sí	34	DM de corta evolución S. Nefrótico de reciente comienzo	Nefropatía membranosa estadio II
10	?	No	No	2,2 (g/24 h)	No	40	Diabetes gestacional 9 años antes, insulínoddependiente	Nefropatía membranosa estadio II - III
11	120 m	No	Sí	8 (g/24 h)	Sí	30	S. Nefrótico de reciente comienzo Microhematuria	Nefropatía membranosa estadio I

DM: diabetes mellitus, Dg: diagnóstico, IMC: índice de masa corporal, IRRP: insuficiencia renal de rápida progresión, BR: biopsia renal.

de ellos se observaron además lesiones vasculares. Un paciente era portador de un linfoma no hodgkiniano de bajo grado, objetivándose en el intersticio un infiltrado linfocitario en relación con su enfermedad. Dicho paciente falleció meses más tarde debido a su patología hematológica sin respuesta a los tratamientos administrados.

Los otros 11 pacientes mostraron NND (55%). El diagnóstico histopatológico fue en 7 casos una nefropatía membranosa (63,6%), 5 de los cuales presentaron un síndrome nefrótico de comienzo brusco que motivó la realización de la biopsia renal; lesiones de vasculitis se presentaron en 3 (27,2%), manifestándose clínicamente todos ellos con sintomatología sistémica (fiebre, pérdida de peso y/o artralgias), insuficiencia renal de rápida progresión, aumento de los reactantes en fase aguda, y en 2 casos pANCA positivo, ambos con títulos de MPO superiores a 100 UI/ml; y en un paciente una nefropatía IgA (9,2%).

Las características analíticas, clínicas e histológicas, así como los distintos criterios utilizados en la indicación de la biopsia renal se especifican en las tablas II y III.

En la evaluación de los diferentes parámetros clínicos y analíticos (tabla IV), no encontramos diferencia entre ambos grupos en cuanto al sexo, tamaño renal, insulino terapia, control glucémico, proteinuria, presencia de síndrome nefrótico, HTA, valor de la IgA sérica o tiempo de evolución de la DM. Sin embargo, la DM tipo II es una entidad asintomática descubierta de forma casual en muchas ocasiones. Tres pacientes con NND y 1 con ND fueron diagnosticados de DM simultáneamente con su enfermedad renal, lo que corrobora la dificultad para conocer con exactitud la duración real de dicha patología. El grupo de la NND presentó microhematuria en el 63,6% (7 casos) frente al 44,4% de los pacientes con ND (4 casos), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.

El IMC fue significativamente más elevado en los pacientes con NND ( $30 \pm 6,7$  vs  $22 \pm 2,9$ ) ( $p < 0,01$ ), mientras que la edad fue más avanzada en aquéllos con ND ( $67 \pm 11,2$  vs  $54,3 \pm 4,6$ ) ( $p < 0,05$ ).

Ningún paciente con NND mostró retinopatía, estando ésta presente en el 33,3% de los casos

**Tabla IV.** Datos comparativos entre la ND y la NND

	ND (n = 9)	NND (n = 11)	
Sexo (H/M)	6/3	5/6	NS
Edad	67,1 ± 11,2	54,3 ± 4,6	P < 0,05
IMC	22,6 ± 2,9	30 ± 6,7	P < 0,01
T. evolución de la DM (meses)	64,4 ± 43,7	37,4 ± 43,8	NS
Insulinoterapia	1 (11,1%)	1 (9%)	NS
HbA1c	6,7 ± 1,7	6,1 ± 1,2	NS
Retinopatía	3 (33,3%)	0 (0%)	P < 0,05
CCr	4,04 ± 19,6	82,2 ± 51,2	P < 0,05
I. Renal	7 (77,7%)	4 (36%)	P < 0,05
Proteinuria	4,1 ± 2,5	6,2 ± 5,1	NS
S. Nefrótico	4 (44,4%)	5 (45,4%)	NS
Microhematuria	4 (44,4%)	7 (63,6%)	NS
HTA	5 (55,5%)	6 (54,5%)	NS
Valor de IgAs (mg/dl)	384 ± 253	329 ± 168	NS
Tamaño renal (cm)	10,9 ± 0,6	11,1 ± 1,3	NS

NS: no significativo. H: hombres, M: mujeres, CCR: aclaramiento de creatinina. IMC: índice de masa corporal (peso/talla<sup>2</sup>), HbA1c: hemoglobina glicosilada, HTA: hipertensión arterial.

con ND ( $p < 0,05$ ); en éstos, la indicación de la biopsia fue la presencia de síndrome nefrótico de reciente diagnóstico en DM de 7 años de evolución, insuficiencia renal de rápida evolución y desconocimiento previo de su enfermedad. Todos los pacientes que la padecían presentaron glomerulosclerosis diabética en la biopsia renal. Por lo tanto, la especificidad diagnóstica de la retinopatía (valor predictivo de un test positivo) fue del 100% (3/3), mientras que la sensibilidad diagnóstica (valor predictivo de un test negativo) es sólo del 65% (9/17). El 66,7% de los pacientes con ND comprobada histológicamente carecían de retinopatía.

El CCr también fue más elevado en el grupo de la NND ( $82,2 \pm 51,4$  ml/m vs  $40,4 \pm 19,6$  ml/m;  $p < 0,05$ ). La insuficiencia renal estaba presente en el 77,7% de los pacientes con ND y sólo en el 36% de los NND.

## DISCUSIÓN

Las manifestaciones histopatológicas de la glomerulosclerosis diabética son similares en la DM tipo I y en la tipo II, aunque en esta última los hallazgos son más heterogéneos. La prevalencia de NND es muy baja en pacientes con DM tipo I, inferior al 5%<sup>5</sup>, mientras que en los diabéticos tipo II varía considerablemente según los distintos estudios<sup>6,18</sup>. Ello es debido a las diferentes características de la población estudiada y a los diferen-

tes criterios de selección. Frente a series de autopsia de pacientes diabéticos no seleccionados que encuentran una prevalencia de NND inferior al 1%<sup>6</sup> nos encontramos con otras series de biopsia, con diferentes indicaciones, que presentaron cifras dispares, que en algún caso llegan hasta el 81%<sup>7</sup>.

La prevalencia de NND en nuestra población de pacientes con DM tipo II proteinúricos seleccionados es del 55%, ajustándose al rango de frecuencias descritas previamente en la literatura, aunque se sitúa en la zona alta. Ello puede ser debido a la utilización de criterios más estrictos en la selección de los pacientes.

Hay múltiples trabajos que intentan encontrar diferentes predictores clínicos de NND en pacientes con DM tipo II<sup>7,8,10-12,17</sup> para poder definir en qué casos está indicada la realización de la biopsia renal. Sin embargo, los resultados son dispares.

En nuestra serie, la presencia de síndrome nefrótico o proteinuria de comienzo brusco fue la indicación para realizar la biopsia renal en 5 de los 7 pacientes cuya histología reveló una nefropatía membranosa. Igualmente, cuando ésta fue realizada ante una insuficiencia renal de rápida evolución acompañada de sintomatología sistémica (pérdida de peso, artralgias o fiebre) o ANCA positivo, los hallazgos anatomopatológicos correspondieron a una vasculitis con o sin proliferación extracapilar, en todos los casos.

Aunque la presencia de hematuria es uno de los criterios de selección más habituales, no todos los estudios están de acuerdo respecto a su valor como predictor clínico de NND. Algunos autores consideran que la presencia de microhematuria es indicativo de NND<sup>11,18</sup>, mientras que otros encuentran que es una característica frecuente en la ND<sup>12,16,23</sup>. Nuestros datos van a favor de esta última afirmación, ya que aunque los pacientes con NND presentaron con mayor frecuencia microhematuria, está también presente en un porcentaje considerable de ND, sin evidencia de patología de las vías urinarias y con ecografía renal normal.

La insuficiencia renal ha sido encontrada por varios autores como un marcador de enfermedad renal no diabética<sup>10,15,24</sup>, aunque otros opinan lo contrario<sup>12</sup>. En nuestro grupo de pacientes con NND, el aclaramiento de creatinina fue significativamente más elevado. Aunque no tenemos una explicación certera para ello, es de resaltar que este grupo presentó una edad media y un tiempo de evolución de la enfermedad menor.

La HTA<sup>12</sup>, la duración de la DM<sup>25</sup>, el grado de proteinuria<sup>11</sup>, el control glucémico<sup>11</sup> o el trata-

miento insulínico<sup>15</sup>, se han utilizado como marcadores de patología renal diferente a la diabetes. Nosotros no encontramos diferencia en estos parámetros entre el grupo de ND y el de NND, aunque la duración de la enfermedad fue más corta en esta última. Respecto a la proteinuria, aunque globalmente no fue significativamente diferente entre ambos grupos, es destacable el hecho de que en 5 de los 7 pacientes diagnosticados de nefropatía membranosa, uno de los criterios de biopsia renal utilizados fue la presencia de proteinuria de comienzo brusco, por lo que su evolución en el tiempo parece más útil que el rango de la misma, dado que en muchas ocasiones la DM tipo II es una enfermedad silente. Igualmente, también fueron similares los datos referentes a la distribución por sexos, el tamaño renal y los valores de IgA sérica. Parece ser que éstos son más elevados en pacientes diabéticos que en controles sanos de características similares<sup>26</sup>, aunque Mak y cols. tampoco encuentran diferencia entre aquellos que padecen ND o NND<sup>11</sup>. Tres pacientes pertenecientes al grupo de NND presentaron elevación de los niveles de IgA sérica frente a 2 del grupo de la ND.

La edad media del grupo de ND fue más avanzada que la del grupo de la NND, lo que podría reflejar un tiempo de evolución de la DM más largo, aunque esto no pudo ser comprobado. De cualquier manera, el momento de diagnóstico de la DM es impreciso, presentando frecuentemente un estado subclínico. Es de resaltar que 4 de nuestros pacientes fueron diagnosticados de DM en el momento de la biopsia renal, y otra paciente presentó 9 años antes una diabetes gestacional insulino-dependiente, no conociéndose posteriormente la evolución; 3 de ellos padecieron diferentes tipos de enfermedad glomerular, pero incluso 1 presentó una glomeruloesclerosis nodular con insuficiencia renal y retinopatía, glucemias < 150 mg/dl y HbA1c de 5,5%, lo que pone de manifiesto el largo tiempo que puede pasar entre el inicio de la enfermedad y la detección clínica. Richards y cols. refieren esta misma situación clínica en 8 de sus 46 pacientes con DM tipo II con ND en la biopsia renal<sup>10</sup>.

Asimismo, el índice de masa corporal fue más elevado en aquellos pacientes con NND. La explicación de ello es incierta, puesto que las enfermedades glomerulares encontradas no se relacionan con la obesidad. Otros autores encuentran un índice de masa corporal similar entre la ND y la NND<sup>12,15</sup>.

Clásicamente, la ausencia de retinopatía ha sido uno de los criterios más utilizados para biopsiar a

pacientes diabéticos con proteinuria<sup>7,10,12,13</sup>. Frente a autores que no encuentran diferencia en cuanto a la incidencia de retinopatía entre los pacientes diabéticos tipo II según presenten en la biopsia renal una ND o NND<sup>11,13,15</sup>, hay otros que manifiestan claras diferencias<sup>7,10,12,14,16,17</sup>. La ausencia de retinopatía no es claramente indicativa de NND, pero al contrario, su presencia tiene una especificidad diagnóstica del 100%<sup>12</sup>. Nuestra experiencia va en este sentido. En base a esto, parece claro que la presencia de retinopatía debería evitar la realización de una biopsia renal, dada la alta probabilidad de obtener una ND.

En resumen de acuerdo con los datos encontrados en este trabajo, podemos concluir que en pacientes diabéticos tipo II con signos clínicos de enfermedad renal no diabética, tales como sintomatología sistémica con aumento de reactantes de fase aguda o ANCA positivo, síndrome nefrótico o proteinuria de reciente comienzo, sedimento patológico o insuficiencia renal de rápida progresión, la incidencia de ésta es lo suficientemente elevada (55%) como para justificar la realización de una biopsia renal, siendo en estos casos la nefropatía membranosa la enfermedad glomerular más frecuente. La microhematuria no parece un rasgo útil para diferenciar a aquellos pacientes con NND en la biopsia, sin embargo la presencia de retinopatía tiene un valor predictivo positivo del 100% para la ND, por lo que su existencia justifica la no realización de una biopsia renal. Aunque son muy numerosos los trabajos realizados al respecto todavía no se han conseguido unos parámetros clínicos lo suficientemente contundentes como para obtener un diagnóstico previo a la realización de la biopsia renal. Alguno de los datos encontrados por nosotros, como el mayor IMC en pacientes con NND o la edad más avanzada en los que presentaron ND no han sido referidos previamente en la literatura. Se necesitan más estudios que puedan aclarar definitivamente este problema diagnóstico en una población, como la diabética, que cada día tiene una mayor prevalencia en el campo de la Nefrología.

## AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento al Dr. M. Casado por su colaboración en el análisis estadístico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kimmestiel P, Wilson C: Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 12: 83-98, 1936.

2. Ritz E: Nephropathy in type 2 diabetes. *J Inter Med* 245: 111-26, 1999.
3. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E: The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage incipient nephropathy. *Diabetes* 32 Supl. 64-78, 1989.
4. Fabre J, Balant LP, Dayer AG, Fox HM, Vernet AT: the kidney maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. *Kidney Int* 21: 730-8, 1982.
5. Anderson AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Decckert T: Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetología* 25: 496-501, 1983.
6. Waldherr R, Ilkenhans C, Ritz E: How frequent is glomerulonephritis in diabetes mellitus type II? *Clin Nephrol* 37: 271-3, 1992.
7. John GT, Date A, Korula A, Seyasealan L, Shastry JCM, Jacob ChK: Nondiabetic renal disease in noninsulin-dependent diabetes in South Indian Hospital. *Nephron* 67: 441-3, 1994.
8. Wirta O, Helin H, Mustonen J, Kuittinen E, Savela T, Pasterneck A: Renal findings and glomerular pathology in diabetic subjects. *Nephron* 84: 236-42, 2000.
9. Olsen S, Mogensen CE: How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease?. An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetología* 39: 1638-45, 1996.
10. Richards NT, Greaves I, Lee SJ, Howie AJ, Adu D, Michael J: Increased prevalence of renal biopsy findings other than diabetic glomerulopathy in type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 7: 397-9, 1992.
11. Mak SK, Gwi E, Chan KW, Wong PN, Lo KY, Lee KF, Wong AKM: Clinical predictor of non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*, 12: 2588-91, 1997.
12. Parving HN, Gall MA, Skøtt P, Jørgensen H, Lø K, Kegaard H, Jørgensen F, Nielsen B, Lørsen S: Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 41: 758-62, 1992.
13. Castela AM, Poveda R, Carreras L, Carrera M, González MT, Ramos R, Alsina J: Nefropatía no diabética en la diabetes mellitus tipo 2. *SEDYT* 47 1999 (Abstr).
14. Kleinknecht D, Bennis D, Altmann JJ: Increased prevalence of non-diabetic renal pathology in type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 7: 1258-9, 1992.
15. Wägner AM, Ballarín JA, Calero F, Algaba F, Carcoy R, Pou JM: Manifestaciones histopatológicas en pacientes con DM tipo 2 y proteinuria. *Nefrología* vol XIX 508-513, 1999.
16. Amoah E, Glickman J, Malchoff C, Sturgill B, Kaiser D, Bolton W: Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patient with type I and type II disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol* 8: 204-11, 1988.
17. Lipkin GW, Yeates C, Howie A, Michael J, Adu D, Richards NT: More than one third of type 2 diabetics with renal disease do not have diabetic nephropathy. A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 5: 379, 1994 (Abstr).
18. Gans ROB, Veda Y, Ito S, Kohli R, Min I, Shafi M, Brentjens JB: The occurrence of IgA-nephropathy in patients with diabetes mellitus may no be coincidental. A report of five cases. *Am J Kidney Dis* vol XX: 255-60, 1992.
19. Glasscock RJ, Hirschman GH, Striker GE: Workshop on the use of renal biopsy in research on diabetic nephropathy: a summary report. *Am J Kidney Dis* vol XVIII: 589-92, 1991.
20. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinina. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
21. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157: 2413-39, 1997.
22. Porter KA: The Kidneys, Symmers Systemic Pathology, vol 8, 3<sup>rd</sup> ed. *Edinburg. Churchill Livingstone*, 1992.
23. O'Neill WN, Wallin JD, Walker PD: Hematuria and red cell casts in typical diabetic nephropathy. *Am J Med* 74: 389-95, 1983.
24. Taft JL, Billson VR, Nankervis A, Kincaid-Smith P, Martin FI: A clinical histological study of individuals with diabetes mellitus and proteinuria. *Diab Med*, 7: 215-21, 1990.
25. Chihara J, Takebayahi S, Taguchi T, Yokohama K, Harada T, Naito S: Glomerulonephritis in diabetic patients and its effect on the prognosis. *Nephron*, 43: 45-9, 1986.
26. Ohmuro H, Tomino Y, Tsushima Y, Shimizo M, Kuramoto T, Koide H: Elevation of serum IgA1 levels in patients with diabetic nephropathy. *Nephron* 63: 355, 1993 (Letter).