

33

ESTUDIO CUMPLIMIENTO CONSENSO DIABETES (ECCODIAB)

Fontserè Baldellou N*, Bonal i Bastons J**
 *Nefrología. Hospital de Terrassa. **Nefrología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico: Estudio ECCODIAB. Sociedad Catalana de Nefrología.

Estudio Cumplimiento Consenso Diabetes (ECCODIAB).
 Estudio promocionado por la Sociedad Catalana de Nefrología.

Objetivo: Evaluar el grado de cumplimiento del documento consenso 2002 (SEN) sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en Cataluña.

Material y métodos: Estudio multicéntrico (26 centros hospitalarios), de corte transversal, observacional y descriptivo, realizado sobre un total de 413 pacientes diabéticos (62% hombres y 38% mujeres) con una edad media de $66,2 \pm 11,5$ años (26-93).

Resultados: Un 91% de los pacientes eran DM tipo 2. Entre los datos antropométricos cabe destacar un peso de $79,7 \pm 14,6$ kg, IMC $29,8 \pm 5$ kg/m², BSA $1,8 \pm 0,2$ m² y un perímetro cintura de $104,1 \pm 14$ cms. La creatinina sérica resultó $1,9 \pm 1,3$ mg/dl (0,4-11) y el GFR estimado por Cockcroft-Gault de $50,3 \pm 27,7$ ml/min/1,73m² (67% con GFR estimado < 60). La HbA1c fue de $7,3 \pm 1,3\%$, pero el % de pacientes con glucadas > 7 y 8% resultó del 54,9 y 28,6% respectivamente. La mayoría de los pacientes bajo tratamiento con Insulina (52,9%) y ADOs (44,2%), pero tan solo un 8,5% utilizaron los denominados nuevos ADOs. Un 21% presentaron antecedentes de cardiopatía isquémica, 19% vasculopatía periférica y un 10% AVC. Bajo tratamiento antiagregante el 52,8% de los pacientes. Un 62% tenía un LDLc > 100 mg/dl (56,8% tratados) y el 44% unos Triglicéridos > 150 mg/dl (72% tratados). Un 95% de los pacientes reclutados presentaron HTA y de estos un 91% se encontraban bajo tratamiento hipotensor, mayoritariamente IECAs (43%) y ARA 2 (48,2%). El 80% de los pacientes con MAL y el 78% con proteinuria establecida recibían tratamiento antiproteinúrico. De las consideradas HTA refractarias (> 3 fármacos), tan sólo un 35% tenían MAPA ambulatorio realizado.

Conclusiones: Tan solo el 3% de los pacientes obtuvieron los tres objetivos terapéuticos: control del perfil lipídico (LDLc <= 100 mg/dl y TG <= 150 mg/dl), TA <= 130 / 80 mmHg y HbA1c <= 7%. Por los datos obtenidos todavía queda camino por realizar, encaminado a la intensificación de las medidas terapéuticas sobre el control metabólico, tensional, nefroprotección y prevención de los eventos cardiovasculares.

35

EFFECTO ANTIPROTEINÚRICO ADITIVO DE LA PENTOXIFILINA EN PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA EN TRATAMIENTO CON BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Henríquez F*, Mora C**, Pérez L***, Sánchez R***, Jarque A*, Muros M***, García J*, Navarro J*
 *Nefrología. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. **Unidad de Investigación. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. ***Análisis Clínicos. Hospital Nuestra Señora de Candelaria.

A pesar de los claros beneficios del bloqueo del sistema renina-angiotensina en el tratamiento de la nefropatía diabética (ND), esta estrategia continúa siendo imperfecta desde el punto de la renoprotección, lo cual hace necesaria la exploración de nuevas aproximaciones terapéuticas. La inflamación es un determinante independiente del daño renal en el paciente diabético, y la modulación de este componente inflamatorio se ha relacionado con efectos antiproteinúricos. El objetivo del presente estudio ha sido evaluar si la administración de pentoxifilina (PTF), un fármaco modulador del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), una citoquina de acción pro-inflamatoria relacionada con la lesión renal en la diabetes, aporta un efecto antiproteinúrico adicional en pacientes con ND tratados con bloqueadores de los receptores AT-1 de la angiotensina-II (ARA) que presentan albuminuria residual.

Treinta y un pacientes con ND tratados durante más de un año con ARA recibieron PTF (1.200 mg/día) durante 4 meses, y fueron comparados con 30 pacientes de similares características no tratados con PTF (grupo control). El análisis de regresión mostró una asociación significativa entre la excreción urinaria de albúmina (EUA) y de TNF- α ($r = 0,53$, $p < 0,001$). Al final del estudio, la EUA disminuyó en los pacientes que recibieron PTF, de 900 (466-1.542) a 791 mg/24 h (309-1.400) ($p < 0,001$), pero no se modificó en el grupo control: 920 (450-1.489) vs 900 mg/24 h (428-1.800). La variación porcentual media de la EUA fue de -16,7% en el grupo activo, frente a +5,5% en el grupo control ($p < 0,001$). Los niveles séricos y urinarios de TNF- α también disminuyeron en los pacientes que recibieron PTF, de 6,4 pg/ml (2,1-9,7) y 16 pg/mg (8-29) a 4,6 pg/ml (0,4-9) y 14,2 pg/mg (3-26), respectivamente ($p < 0,01$), sin variaciones en el grupo control. El efecto antiproteinúrico aditivo no se relacionó con cambios en la presión arterial ni en el control metabólico. Sin embargo, existió una asociación significativa entre el descenso en los niveles urinarios de TNF- α y la reducción de la albuminuria ($r = 0,49$, $p < 0,001$). En conclusión, la administración de PTF a pacientes diabéticos que reciben ARA y que presentan albuminuria residual produce un efecto antiproteinúrico adicional que se asocia a una reducción de la excreción urinaria de TNF- α . Esta estrategia puede aportar beneficios desde el punto de vista de la protección renal en estos pacientes.

34

UTILIDAD DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA DE LA BIOPSIA RENAL EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Rodríguez Jornet A*, Andreu FX, Orellana R**, Ibeas J*, Valenzuela MP*, García García M*
 *Nefrología. Corporacio Parc Taulí. **Patología. Corporacio Parc Taulí.

Introducción: La práctica de la biopsia renal (BR) en la diabetes mellitus (DM) puede ser controvertida.

Material y métodos: Estudio retrospectivo (Enero-91-Diciembre-04) de los diagnósticos histológicos de nefropatía diabética revisando: 1) edad, sexo, tipo de DM y años desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la BR; 2) motivo de la indicación de la BR; 3) tiempo de control previo del enfermo por endocrinólogo y/o nefrólogo; en el momento de la BR: 4) existencia de retinopatía diabética (RD), otras micro-macroangiopatías; 5) creatinina en mg/dl, proteinuria en g/24 h, microhematuria e hipertensión arterial (HTA), y 6) tratamiento adoptado por el resultado de la BR y evolución posterior del enfermo y su ND hasta 31-12-04, entrada en diálisis o fallecimiento.

Resultados: De 492 BR en riñón nativo practicadas en 14 años, se diagnostican 15 ND (3%), 6 nodulares, 3 difusas y 6 nodulares + difusas; en 3 de ellas (20%) se diagnostican otras nefropatías añadidas.

1. Edad media (em): 65 años (48-83), 9 varones de em 62,8 años y 6 mujeres de em 68,2. DM tipo I: 2 pacientes y 13 tipo II. El diagnóstico-promedio previo de DM es de 12 años.
2. Motivo indicación BR: a) sospecha de otra nefropatía 8 casos (53,3%); b) insuficiencia renal rápidamente progresiva (IRRP): 6 casos (40%); microhematuria: 1 caso (6,7%). En 1 caso en el que se sospecha otra nefropatía se corrobora ésta (12,5%) y en 2 casos por indicación de IRRP se halla otra glomerulopatía (33,3%).
3. Sin control nefrológico previo en 8 casos (53,3%); en 4, control inferior a 5 meses. Sin control previo por endocrinólogo: 11 casos (73,3%).
4. RD proliferativa en 6 casos (40%), no proliferativa 4 casos (26,7%). Dos pacientes presentan polineuropatía, 9 enfermos con macroangiopatías.
5. Creatinina media en la BR: 3,3 (0,8-5,6), proteinuria 4,9 (0,3-10,4), 8 pacientes con microhematuria (53,3%). Doce enfermos con HTA (80%).
6. En dos casos (13,3%) se realiza un tratamiento específico como resultado de la BR, y en otros 10 permite no realizar tratamientos añadidos (66,7%). Ocho pacientes precisan diálisis con un seguimiento medio de 18 meses (1-48), 3 fallecen con seguimiento medio de 4,6 meses; 2 siguen bien con función renal normal a los 14 y 32 meses, respectivamente.

Conclusiones:

1. La BR en pacientes con DM y ND permite diagnosticar en un 20% de casos, otras nefropatías añadidas con el consiguiente cambio de tratamiento.
2. La indicación realizada por IRRP es la que da mayor rendimiento diagnóstico para otras glomerulopatías sobreañadidas.
3. El escaso control nefrológico y endocrinológico previos pueden sobredimensionar la práctica de la BR en pacientes con DM tipo II.

36

FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD EN EL PRIMER AÑO DE HD EN LOS ENFERMOS CON NEFROPATÍA DIABÉTICA

Mauri JM*, Clèries M**, Vela E**,
 *Servei de Nefrología. Hospital Universitari de Girona «Josep Trueta». **Registre de Malalts Renals de Catalunya. OCATT, Servei Català de la Salut.

Objetivo: Analizar los factores de riesgo relacionados con la mortalidad precoz (90 días), a los 6 meses y al año del inicio del tratamiento sustitutivo renal (TSR) en los enfermos con nefropatía diabética tratados con HD en Cataluña.

Material y métodos: Para la realización del estudio se han seleccionado todos los enfermos con nefropatía diabética, mayores de 19 años que han iniciado TSR en Cataluña con hemodialisis (HD) en el periodo 1997-2002 ($n = 1,375$). Se han excluido del estudio todos aquellos que presentaban falta de información en alguna de las variables estudiadas (85; 6,2%). Para determinar los factores de riesgo de mortalidad a los 90 días, a los 6 meses y en el primer año de TSR se han realizado regresiones logísticas. Fuente de los datos: Registro de enfermos renales de Cataluña (RMRC).

Resultados: 71 enfermos (5,5%) murieron durante los 3 primeros meses de HD, 146 (11,3%) murieron antes de los 6 meses y 266 (20,6%) murieron durante el primer año en HD.

La mortalidad precoz está asociada a la edad (RR: 1,54/10 años), a tener un bajo grado de autonomía funcional, definido como «limitado» (RR: 2,23) y como «atenciones especiales» (RR: 4,41), a la cardiopatía (RR: 2,25), y al catéter como primer acceso vascular (R: 2,40). A los 6 meses, todos los factores de riesgo de la mortalidad precoz continúan siendo significativos y aparece como nuevo factor de riesgo significativo la enfermedad crónica del hígado (RR: 2,00). Al año de tratamiento con HD, se mantienen significativos todos los factores de riesgo anteriores, aunque con unos coeficientes más bajos, y se añaden nuevos: las neoplasias (RR: 1,53) y la malnutrición, entendido como un IMC < 20 (RR: 1,63).

Conclusiones: En los pacientes diabéticos, la edad, el grado de autonomía funcional, la cardiopatía y el catéter como primer acceso vascular son factores de riesgo para la mortalidad precoz, mientras que la enfermedad crónica del hígado, las neoplasias y la malnutrición aparecen como factores de riesgo para la mortalidad a los 6 meses o durante el primer año.

PAPEL DE LA PROTEÍNA RELACIONADA CON LA PARATHORMONA (PTHrP) EN LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE TGF- β /T β RII, p27^{Kip1} Y COLÁGENO IV EN PODOCITOS EN CULTIVO

Romero M, Izquierdo A, Fernández M.^o E, Ortega A, Bosch R, Laboratorio de Fisiología Renal y Nefrología Experimental. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá. Madrid.

Introducción: La proteína relacionada con la Parathormona (PTHrP) y el receptor PTH1R están presentes en el riñón donde tienen capacidad de modular la función renal. La sobreexpresión de PTHrP se ha observado en diversas neuropatías, donde participa en los mecanismos de daño/repación. Recientes estudios han demostrado que en presencia de alta glucosa se induce la expresión renal autocrina de PTHrP.

En el presente trabajo hemos analizado la participación de la PTHrP en la patogenia de la nefropatía diabética. Para ello investigamos *in vitro* el papel de la PTHrP en los mecanismos asociados a la hipertrofia celular, analizando la expresión del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina p27^{Kip1}, el sistema TGF- β y su receptor T β RII; así como la producción de colágeno tipo IV.

Material y métodos: Podocitos de ratón inmortalizados —en fase de diferenciación— fueron cultivados en condiciones fisiológicas (5 mM) o altas (25 mM) de glucosa. En algunos cultivos —en condiciones fisiológicas de glucosa— se adicionó (100 nM) de PTHrP (1-36). Paralelamente, en cultivos con alta concentración de glucosa se adicionaron anticuerpos neutralizantes del fragmento 1-36 de la PTHrP. Tras 24 horas de incubación en las distintas condiciones, las células fueron recogidas y se analizó la expresión (Western Blotting) de p27^{Kip1}, TGF- β , T β RII y colágeno tipo IV.

Resultados: La PTHrP(1-36), añadida exógenamente incrementó en 2 veces ($p < 0,001$ vs normal glucosa) la expresión de TGF- β , sin modificaciones en el T β RII o la producción de colágeno tipo IV. Sin embargo, se observó un aumento de 2 veces ($p < 0,001$) en los niveles de p27^{Kip1}. En presencia de concentraciones elevadas de glucosa, donde el sistema PTHrP/PTH1R está activado, los niveles de TGF- β no fueron superiores a los inducidos por la PTHrP (1-36) exógena; sin embargo, el T β RII aumentó su expresión en 1,5 veces ($p < 0,001$ vs normal glucosa). Además, en esta situación se observó un incremento significativo tanto de p27^{Kip1} como del colágeno tipo IV. El bloqueo de la acción autocrina de la PTHrP se asoció a la inhibición tanto de TGF- β como de p27^{Kip1}. Sin embargo, los niveles proteicos de T β RII y la producción del colágeno tipo IV aumentaron significativamente.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que la PTHrP, actuando de forma intracrina, es capaz de modular tanto al sistema TGF- β /T β RII como a p27^{Kip1}, factores implicados en la regulación del ciclo celular, y de esta forma promover hipertrofia celular. Además, el paralelo aumento TGF- β y de matriz extracelular observada en el podocito, podría favorecer el desarrollo de glomeruloesclerosis en el riñón diabético.

DIAGNÓSTICO DEL TIPO DE DIABETES EN PACIENTES EN DIÁLISIS Y MANEJO DEL SÍNDROME METABÓLICO CON ROSIGLITAZONA

Martínez A, De la Rubia F, Cigarrán S, Centro de Diálisis Nuestra Señora del Prado. Centro de Diálisis.

Introducción: Aproximadamente un 30% de los pacientes en programa de hemodiálisis periódica son diabéticos y en tratamiento con insulina, más allá que fuesen tipo 1 o tipo 2, pues la contraindicación de uso de la gran mayoría de antidiabéticos orales en estadios avanzados de enfermedad renal así lo determina.

La autorización en monoterapia de la rosiglitazona, una tiazolidinediona que mejora la sensibilidad a la insulina mediante la activación de los PPAR- γ , cuyo metabolismo es hepático, permite su uso en hemodiálisis en aquellos pacientes diabéticos con reserva insulínica adecuada, mejorando el síndrome metabólico y una posible prevención cardiovascular.

Material y método: Estudiamos la reserva insulínica de todos los pacientes de la Unidad a través del péptido C (0,9-4 ng/ml) no en ayunas. De un total de 42, 15 (35,7%) eran diabéticos, de los que 13 (86,6%) estaban en tratamiento con insulina.

De los 15 diabéticos 5 tenían valores > 7 ng/ml, como el 82% de los no diabéticos, 4 entre 4 y 7 ng/ml, como el resto de los no diabéticos (18%) y 6 entre 0,9 y 4 ng/ml. Iniciamos tratamiento con rosiglitazona a aquellos con péptido C > 7 ng/ml (5) y con rosiglitazona y repaglinida a aquellos con niveles comprendidos entre 4 y 7 ng/ml (4).

Resultados: De los 5 con niveles de péptido C > 7 ng/ml dos estaban inicialmente en tratamiento con repaglinida y 3 con insulina, todos respondieron al tratamiento con rosiglitazona en monoterapia, requiriendo una dosis de 8 mg/día, manteniendo glucemias en ayunas < 120 mg/dl, posprandiales < 180 mg/dl y HbA1c $< 6,5\%$. Entre los efectos secundarios descritos por el fármaco (hepatotoxicidad, edema, aumento del peso seco, insuficiencia cardíaca congestiva y cambios hematológicos) no hemos constatado ninguno.

En los 4 pacientes con niveles entre 4 y 7 ng/ml en los que se intentó la terapia combinada de los 2 antidiabéticos orales no hubo respuesta, teniendo que volver a la insulino terapia.

Conclusiones: Creemos necesario el estudio de todos los pacientes diabéticos en diálisis para valorar su reserva insulínica, más allá del diagnóstico previamente establecido. En aquellos con valores de péptido C > 7 ng/ml recomendamos instaurar tratamiento específico con rosiglitazona, permitiendo la retirada de la insulina, combatir el síndrome metabólico y con probable prevención cardiovascular.

No hemos obtenido beneficio en valores < 7 ng/ml con terapia oral (rosiglitazona y repaglinida) quedando sin resolver del efecto combinado de insulina más rosiglitazona debido a la falta de autorización en Europa.

Palabras clave: Hemodiálisis. Diabetes. Rosiglitazona.