

Estudio de los trastornos de la acidificación tubular renal y del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia renal

J. Grande, J. M. Tabernerero, J. M. Miralles y S. de Castro

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

RESUMEN

Se ha realizado un estudio en 13 pacientes portadores de diabetes mellitus con un aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/min. sobre la actividad de la renina plasmática, aldosterona plasmática, así como de la capacidad tubular renal de excretar hidrogeniones. Los resultados se compararon con los de un grupo control, los de un grupo de enfermos con IRC no diabéticos y con un grupo de diabéticos sin IRC.

Doce de los 13 pacientes diabéticos con IRC presentaban datos característicos de hipoaldosteronismo hiporreninémico, al que se asociaba un trastorno de acidificación tubular renal con características similares a las del tipo IV. Cuando los resultados se compararon con los de los otros dos grupos de pacientes se apreció que las manifestaciones de estos dos grupos por separado son diferentes a aquellos del grupo problema, si bien los pacientes diabéticos con función renal normal ya presentan hiporreninismo sin hipoaldosteronismo, a la vez que una menor excreción de NH₄, aunque sin modificar el equilibrio ácido-base del medio interno.

Creemos que para que los pacientes diabéticos con disminución del filtrado glomerular presenten hipoaldosteronismo hiporreninémico y la acidosis tubular tipo IV, son necesarias la conjunción de la diabetes y de la insuficiencia renal.

Palabras clave: Hipoaldosteronismo. Hiporreninismo. Insuficiencia renal. Diabetes mellitus. Acidosis tubular renal tipo IV.

RENAL TUBULAR ACIDIFICATION AND RENIN-ANGIOTENSION STUDY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CHRONIC RENAL FAILURE

SUMMARY

A study was carried out on 13 patients suffering from diabetes mellitus with a creatinine clearance of less than 40 ml/min. Plasma renin activity, plasma aldosterone levels and renal tubular capacity to excrete hydrogen were measured. The results were compared with those obtained in a control group of patients with CRF but without diabetes mellitus, and from a group of diabetics without CRF.

Recibido: 14-VII-1986.
En versión definitiva: 6-VII-1987.
Aceptado: 6-VII-1987.

Correspondencia: Dr. José Matías Tabernerero Romo
Hospital Clínico Universitario.
Paseo de San Vicente, s/n.
37007 Salamanca.

Twelve of the 13 diabetic patients with CRF had data characteristic of hyporeninemic hypoaldosteronism associated with type IV renal tubular acidosis. The results of each of the other two groups of patients were different from those of the problem group. In the diabetic patients with normal renal function hyporeninism but not hypoaldosteronism was present accompanied by a lesser excretion of NH_4 but without any modifications in the acid-base equilibrium of the blood.

We believe that for diabetic patients with a decrease in GFR to show hyporeninemic hypoaldosteronism and type IV tubular acidosis a conjunction of diabetes and renal failure is necessary.

Key Words: *Hypoaldosteronism. Hyporeninism. Chronic Renal Failure. Diabetes mellitus. Type IV Renal Tubular Acidosis.*

Introducción

Hudson y cols.¹ describieron por primera vez en 1957 un paciente con déficit aislado de aldosterona, que se presentaba clínicamente como una hiperpotasemia. Ferrara² y Schambelan y cols.³ demostraron a partir de 1970 que la deficiencia en la producción de aldosterona era una consecuencia directa de la falta de secreción renal de renina, llamándose a este cuadro hipoaldosteronismo hiporreninémico (HH). Generalmente los casos publicados³⁻⁶ presentaban, junto con la hiperpotasemia, acidosis metabólica e hipercloremia, una afectación renal. Posteriormente se demostró^{7, 8} que la acidosis metabólica era consecuencia de un defecto de acidificación tubular renal que se ha denominado acidosis tubular renal (ATR) tipo IV.

El hipoaldosteronismo hiporreninémico se ha descrito principalmente en pacientes con diabetes mellitus (DM) o nefropatías intersticiales que se acompañan de un deterioro moderado o severo de la función renal.

A pesar de la alta incidencia de diabetes mellitus en nuestro medio, no se conoce aún la incidencia del HH en diabéticos con insuficiencia renal. Por otro lado, se desconoce la participación que los dos factores patogenéticos principales, hipoaldosteronismo e insuficiencia renal crónica (IRC), tienen en la patogenia de la ATR tipo IV.

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio sobre el estado del eje renina-angiotensina-aldosterona y la capacidad de acidificación tubular renal en un grupo de pacientes con diabetes mellitus e IRC, escogidos de forma aleatoria, para poder valorar con qué frecuencia se presenta en ellos el hipoaldosteronismo hiporreninémico, sus características clínicas y los trastornos de acidificación tubular renal que pudieran presentar. Por otro lado, pretendemos realizar el mismo estudio en enfermos diabéticos con filtrado glomerular normal, así como en otro grupo de enfermos con insuficiencia renal moderada no diabéticos para valorar si el trastorno que presenta el grupo pro-

blema es consecutivo a la incidencia conjunta de la diabetes y de la insuficiencia renal.

Material y métodos

El presente estudio se ha llevado a cabo en tres grupos de pacientes y un grupo control, distribuidos de la siguiente forma:

Grupo A: 23 individuos sanos usados como controles.

Grupo B: 13 pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente, con edades comprendidas entre los veintiuno y sesenta y siete años y con aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/min. La duración de la diabetes variaba entre siete y veinticinco años. Todos los enfermos recibían tratamiento convencional con insulina (TCI), administrándoseles dos veces al día a una dosis que oscilaba entre 28 y 65 UI/día; todos los pacientes se incluyen en el estadio IV de la nefropatía diabética, siguiendo la clasificación de Mogensen⁹; la proteinuria osciló entre 1,5-6 g/veinticuatro horas. Cinco pacientes presentaban un incremento leve-moderado de la tensión arterial.

Grupo C: 10 pacientes con IRC no diabéticos con un aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/min.

Grupo D: Ocho pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente y con filtrado glomerular normal. La duración de la enfermedad variaba entre uno y cuatro años. Todos los enfermos estaban en TCI y recibían dos dosis al día con un total que oscilaba entre 21 y 58 UI/día. Ninguno de ellos presentaba proteinuria ni hipertensión. Todos podrían ser incluidos en los estadios II y III de la clasificación de nefropatía diabética de Mogensen⁹.

Todos los pacientes de todos los grupos eran de edades similares, a los que se les realizó el siguiente protocolo de estudio:

1. Estudio de función renal: a) Determinación plasmática de urea (g. %), creatinina (mg. %), cloro, sodio y potasio (mEq/l.). b) Orina: Urea (g. %), creatinina (mg. %), cloro, sodio y potasio (mEq/l.), pro-

teinuria (g. %) y cultivo de orina. Aclaramiento de creatinina (ml/min.).

2. Determinación de pH y gases en sangre arterial.

3. Estudio de la capacidad de acidificación distal de la orina (se descartó infección urinaria), determinando en todos los pacientes y en 17 controles pH, bicarbonato en orina, acidez titulable (AT), amonio (NH_4) y excreción neta de ácidos (ENA), de forma basal y después de una sobrecarga corta de ClNH_4 (100 mg/kg. peso i.v. en treinta minutos) según la técnica de Wrong y Davies¹⁰, controlándose el descenso del bicarbonato plasmático.

4. Determinación de la actividad plasmática de la renina (APR) en decúbito, bipedestación y después de 20 mg. de furosemida i.m.

5. Determinación de la concentración de aldosterona plasmática (Aldo P.) en las mismas condiciones que para la determinación de la APR.

Todos los pacientes estaban recibiendo una dieta estándar con 100 mEq de Na al día.

La determinación de urea, creatinina, cloro, sodio y potasio en sangre y orina se realizó con un Astra-4 Automated Stet/Routine Analyzer (Beckmann).

El pH, bicarbonato y gases arteriales se determinaron en un ABL-2 Acid-Base Laboratory Radiometer (Copenhague).

La AT y la ENA se realizaron en un PHM 62 Standard pH meter. TTT 60 titrador Radiometer (Copenhague). El amonio urinario fue determinado por el método titrimétrico de la formalina de Jorgensen¹¹.

La APR se realizó mediante cuantificación por radioinmunoanálisis de la angiotensina I, generada siguiendo el kit suministrado por CIS.

La Aldo P. se determinó por radioinmunoanálisis empleando aldosterona tritiada, según el kit suministrado por CIS.

Estudios estadísticos: Los datos se expresan como media y desviación estándar de la media. La comparación estadística entre los diversos grupos se llevó a cabo mediante un análisis simple de la varianza. Las comparaciones entre la media aritmética de los diferentes grupos se realizaron según el test de correlación múltiple de Newman-Keuls, considerando como significativos los valores asociados a un nivel de probabilidad $< 0,05$.

Resultados

La tabla I muestra los valores basales de función renal, iones y equilibrio ácido-base. En ella se observa que los pacientes del grupo B presentan, respecto de los controles, un descenso del aclaramiento de creatinina ($P < 0,001$) y del bicarbonato plasmático ($P < 0,001$) y un aumento de los valores de cloro ($P < 0,01$) y del potasio plasmático ($P < 0,001$). El grupo C muestra, respecto de los controles, un descenso del aclaramiento de creatinina y del bicarbo-

nato plasmático ($P < 0,001$). Cuando se comparan entre sí los grupos B y C, se observa que en el primero existe una elevación del potasio ($P < 0,001$) y un descenso del bicarbonato ($P < 0,05$). El grupo D no presenta diferencias significativas respecto del grupo control; con respecto del grupo B, el aclaramiento de creatinina y el bicarbonato plasmático están elevados ($P < 0,001$) y descendidos el potasio ($P < 0,001$) y el cloro séricos ($P < 0,01$).

La tabla II muestra los datos de la capacidad tubular renal de acidificación distal después de la sobrecarga ácida. El grupo B muestra, respecto del grupo control, un descenso del pH de la orina similar, pero con unos niveles de ENA significativamente más bajos a expensas de NH_4 y AT. En este grupo se observa una correlación inversa entre los valores de NH_4 y pH urinario $R = 0,588$ ($P < 0,05$) en los distintos momentos de la sobrecarga con ClNH_4 (fig. 1).

El grupo C, constituido por ocho pacientes, muestra cómo el pH de orina está elevado ($P < 0,05$) respecto del grupo control, estando la AT, NH_4 y ENA descendidos. Cuando se comparan estos datos con aquellos del grupo B se observa que el pH de la orina es más elevado ($P < 0,05$), con niveles superiores, aunque no significativos, de NH_4 y ENA. En el caso del NH_4 esta diferencia se hace significativa ($P < 0,02$) cuando los niveles se refieren a 100 ml. de filtrado glomerular.

El grupo D, formado por siete pacientes, muestra un pH de orina similar al del grupo control, aunque con menor excreción de NH_4 ($P < 0,05$), AT y ENA ($P < 0,001$), aunque estas diferencias no son significativas al referirlas a 100 ml. de filtrado glomerular. Cuando estos datos se comparan con los del grupo B se aprecia que el pH de orina es discretamente inferior, con una mayor ENA ($P < 0,05$), a expensas de un aumento de la excreción de NH_4 .

La ARP y los niveles Aldo P. en los diferentes grupos se observan en las figuras 2 y 3. El grupo control presenta una correlación exponencial entre la ARP y el sodio urinario $R = 0,908$ ($P < 0,001$). También se observa una correlación lineal entre la ARP y la concentración de Aldo P. $R = 0,858$ ($P < 0,0001$).

En el grupo B, la ARP está muy descendida respecto al grupo control, tanto en decúbito ($P < 0,05$) como después de los estímulos de bipedestación ($P < 0,001$) y furosemida ($P < 0,01$). La Aldo P. está también descendida significativamente respecto del grupo control en los tres momentos exploratorios. El cociente aldosterona plasmática (ng/dl.), potasio plasmático (mEq/l.) es de $1,45 \pm 0,37$, muy descendido ($P < 0,001$) respecto al grupo control ($3,6 \pm 0,9$). La correlación entre ARP y Aldo P. de todas las determinaciones en los tres momentos exploratorios (fig. 4) es lineal, $R = 0,47$ ($P < 0,005$).

La ARP del grupo C, cuando se compara con el grupo control, exhibe una elevación ($P < 0,001$) en decúbito y bipedestación y ($P < 0,05$) postfurosemida. Respecto del grupo B se observa una elevación

Tabla I. Aclaramiento de creatinina y niveles plasmáticos de Na⁺, K⁺, Cl⁻ y CO₃H⁻ de todos los grupos

	Cl. creatinina ml/min.	Na ⁺ mEq/l.	Cl ⁻ mEq/l.	K ⁺ mEq/l.	CO ₃ H ⁻ mEq/l.
Control	116,66 ± 9,17	140,43 ± 1,41	101,5 ± 2,11	3,96 ± 0,25	24,53 ± 0,81
Diabéticos + IRC	25,11 ± 6,37 ^a	140,03 ± 2,46	107,53 ± 2,54 ^b	5,00 ± 0,34 ^a	17,63 ± 0,90 ^a
IRC	24,23 ± 8,84 ^a	137,6 ± 2,07	104,0 ± 2,07	3,97 ± 0,54 ^d	19,53 ± 3,81 ^{af}
Diabéticos	102,06 ± 22,93 ^d	138,4 ± 2,58	102,3 ± 2,69 ^e	3,48 ± 0,41 ^d	24,38 ± 1,59 ^d

a) p < 0,001 control. c) p < 0,05 control. e) p < 0,01 diab. + IRC.
 b) p < 0,01 control. d) p < 0,001 diab. + IRC. f) p < 0,05 diab. + IRC.

Tabla II. Capacidad de acidificación tras la sobrecarga con ClNH₄. Todos los grupos

pH	AT	AT × 100 FG	NH ₄ × 100 NH ₄ FG	ENA × 100 ENA FG			
Control	4,78 ± 0,2	29,8 ± 11,8	25,5 ± 9,8	65,2 ± 14,6	55,3 ± 8,9	94,5 ± 21,3	80,6 ± 14,7
Diabéticos + IRC	4,72 ± 0,3	16,8 ± 7,0 ^a	67,7 ± 30,4	26,8 ± 6,6 ^a	104,0 ± 29,6	41,3 ± 11,0 ^a	170,7 ± 51,8
IRC	5,2 ± 0,6 ^{cl}	15,4 ± 6,3 ^a	71,8 ± 36,3	29,0 ± 15,8 ^a	174,8 ± 79,3 ^d	52,2 ± 23,1 ^a	231,4 ± 103,1
Diabéticos	4,6 ± 0,3	17,9 ± 6,2 ^a	17,4 ± 8,5	47,4 ± 16,4 ^{cl}	46,2 ± 20,4	63,3 ± 21,3 ^{af}	61,5 ± 26,3

a) P < 0,001 contro., c) P < 0,05 control. d) P < 0,02 diabéticos + IRC. f) P < 0,05 diabéticos + IRC.

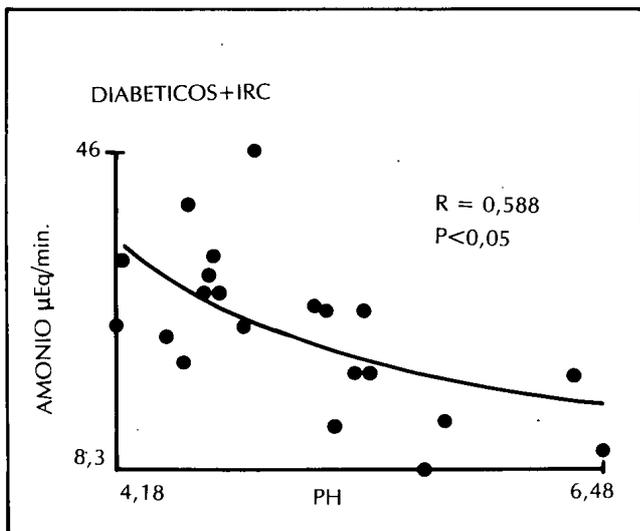


Fig. 1.—Correlación entre amonio y pH urinario en diabéticos + IRC.

(P < 0,001) en las tres determinaciones. La Aldo P. del grupo C muestra, respecto del grupo control, una elevación en decúbito (P < 0,05) sin diferencias en bipedestación y con un descenso (P < 0,05) después de la furosemida. Respecto del grupo B existe una elevación significativa en los tres momentos exploratorios.

En el grupo D, la ARP muestra, respecto del grupo control, unos valores descendidos de forma significativa en bipedestación y postfurosemida. En relación al grupo problema hay un aumento no significativo en decúbito y bipedestación, que es más evidente postfurosemida (P < 0,005). La Aldo p. no varía res-

pecto de los controles, siendo más elevada en bipedestación (P < 0,05) y postfurosemida (P < 0,001).

Discusión

Los resultados del grupo control, tanto en lo que se refiere a los valores hormonales como a los datos de la capacidad de acidificación distal, son similares a los publicados por otros autores ^{10, 12-15}.

Los enfermos del grupo B, considerados globalmente, muestran la existencia de un hipoadosteronismo que se vio corroborado por la existencia de un cociente Aldo P. (ng/dl.)/potasio plasmático (mEq/l.) muy inferior (P < 0,001) al observado en el grupo control. Este índice es considerado indicativo de hipoadosteronismo cuando es inferior a 3 ¹⁶⁻¹⁸. Los valores de APR descendidos de forma significativa en los tres momentos exploratorios indican que el hipoadosteronismo debe ser secundario al hiporreninismo.

Considerados los 13 pacientes con diabetes mellitus e IRC de forma individualizada, se observa que 12 de los 13 pacientes reúnen criterios suficientes para diagnosticarlos de hipoadosteronismo hiporreninémico. La elevada frecuencia con que encontramos este trastorno en los pacientes diabéticos con IRC no ha sido descrita por otros autores. La mayoría de los casos publicados se refieren a enfermos aislados ^{2, 3, 5-7, 19-25} que los presentan como hechos un tanto excepcionales. En los estudios que hemos revisado, la mayoría de los autores enfocan el problema valorando la frecuencia de la diabetes mellitus e IRC en los casos de HH, que oscila entre un 27 y un 50 % ^{20, 26-28}. Otros la estudian en hiperca-

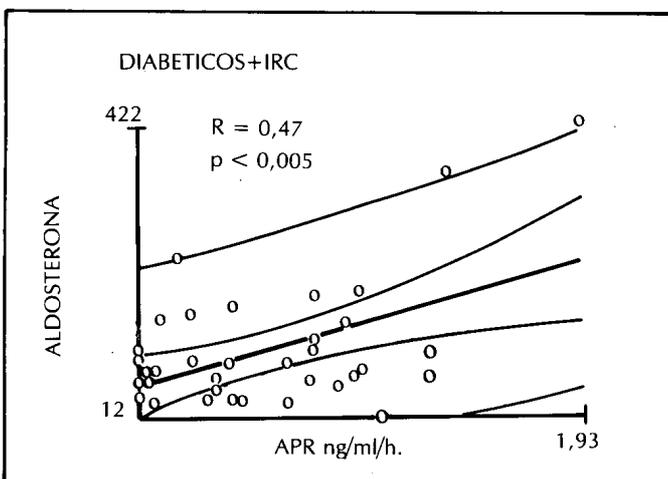
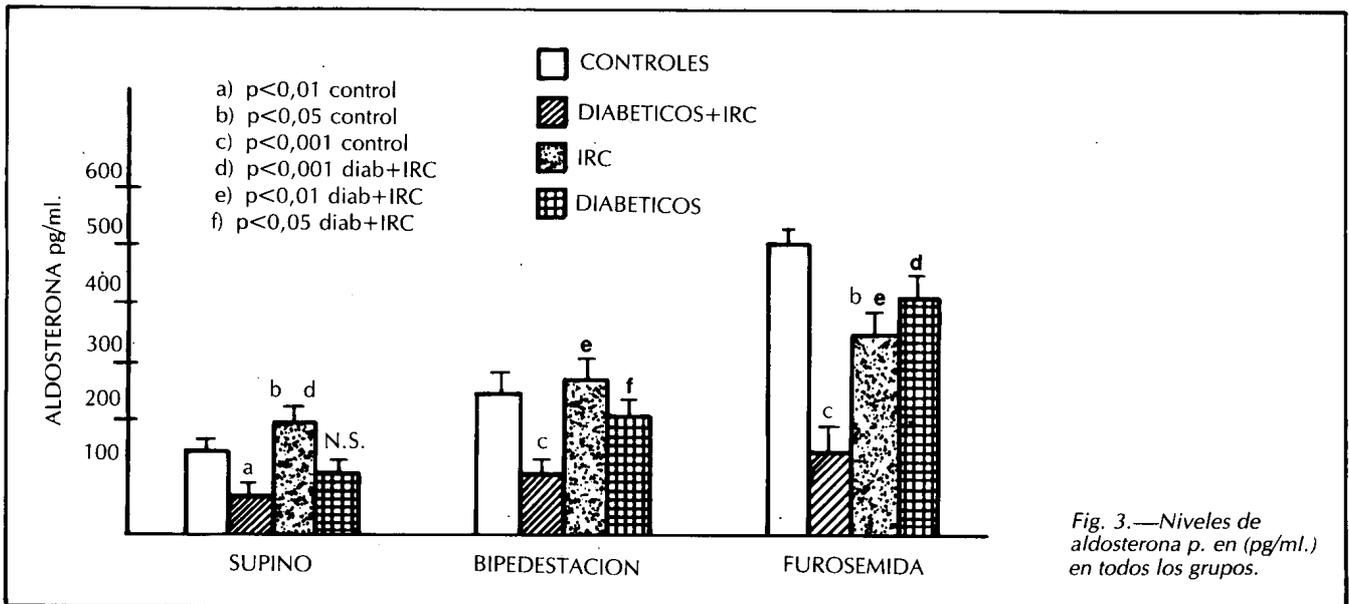
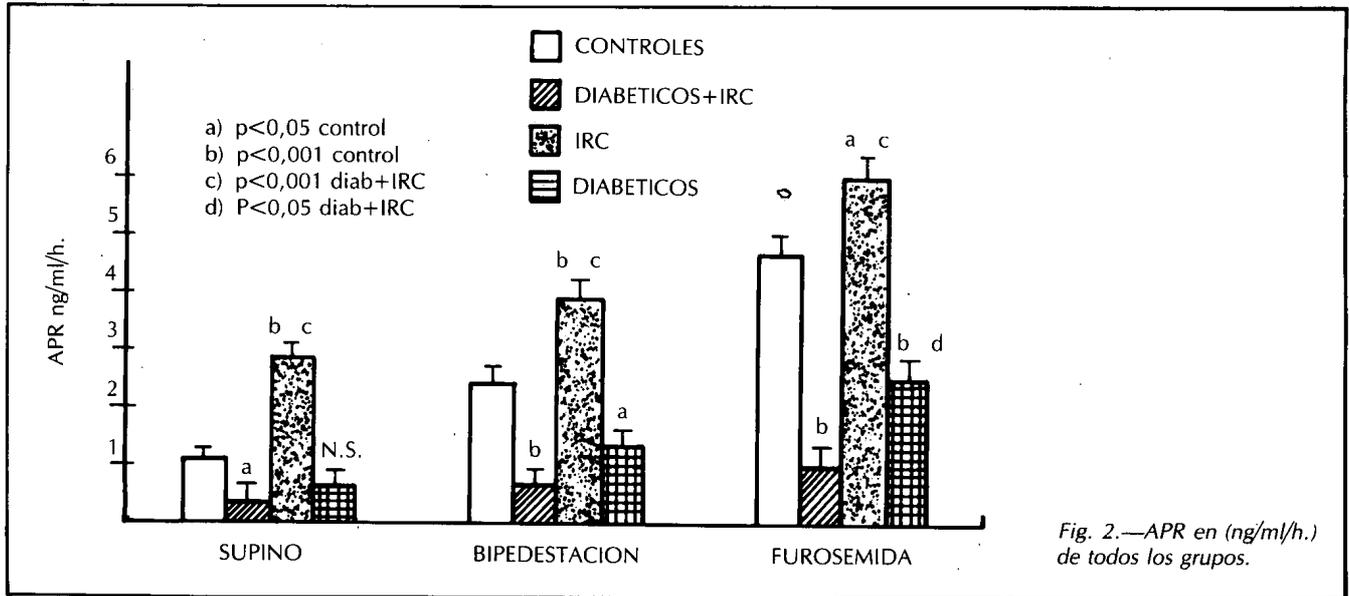


Fig. 4.—Correlación lineal entre APR y aldosterona p. en diabéticos con IRC en las diferentes situaciones exploratorias (supino, bipedestación y postfurosemida).

liemias no explicadas y encuentran que en un porcentaje de un 22-40 % de los enfermos presentan HH debido a la asociación de DM e IRC^{16, 17, 29}. También se ha observado³⁰ que un 22 % de los pacientes con acidosis metabólica hiperclorémica no explicada eran portadores de hipoaldosteronismo hiporreninémico debido a DM. Solamente el trabajo de De Chatel³¹ hace un enfoque del problema valorando con qué frecuencia existe el HH en diabéticos. Estudia 59 diabéticos normopotasémicos, de los cuales solamente 10 presentan disminución de la APR y de la aldosterona plasmática, pero no estudia la función

renal ni la posible existencia del trastorno de acidificación tubular renal.

Por tanto, creemos que somos los primeros en señalar, después de un estudio no dirigido, la alta frecuencia con que se presenta este trastorno en diabéticos con insuficiencia renal.

La interrelación del hipoaldosteronismo con el hiporreninismo se ve avalado por la existencia de una correlación lineal positiva entre los niveles de APR y los de Aldo P., $R = 0,47$ ($P < 0,005$) (fig. 3); el hecho de que esta correlación sea menos estrecha que la encontrada en los sujetos controles podría ser debido al efecto directo de la hiperpotasemia sobre la excreción de aldosterona^{16, 32-36}.

Aunque este grupo B presenta un filtrado glomerular similar al del grupo C, su comportamiento es claramente diferente en cuanto a la ARP y la Aldo P. se refiere, lo que indica que el hipoaldosteronismo hiporreninémico del grupo B no se debe a la insuficiencia renal «per se».

El grupo de diabéticos con filtrado glomerular normal presentan hiporreninismo respecto de los controles, pero con niveles de Aldo P. equivalentes. Estos datos son similares a los descritos por otros autores³⁶ y a su vez diferentes a los observados en el grupo problema, ya que tanto la ARP como la Aldo P. están más elevadas.

En los diabéticos inciden una serie de factores que pueden influir negativamente, de forma aislada o en conjunto, sobre la secreción de renina: 1) Hialinización de la arteriola aferente que altera las células yuxtaglomerulares³⁷⁻³⁹. 2) Neuropatía autonómica que conduce a una disminución de la secreción de renina^{28, 40}. Los pacientes diabéticos presentan una lesión en el asa aferente del S. N. simpático^{36, 41, 42}. 3) Existe en estos pacientes un defecto de conversión de pro-renina o «big-renin» en renina activa, lo que conduce a un acúmulo de la primera en plasma^{3, 27}. 4) En algún caso la expansión del volumen extracelular que pueden presentar estos pacientes pudiera determinar el estado de hiporreninemia⁴³. 5) En los últimos años se ha demostrado la importancia de las prostaglandinas (PGs) como mediadores de la secreción de renina. En este sentido se ha descrito en pacientes de HH un descenso de la excreción urinaria de PGE₂ y prostaciclina⁴⁴⁻⁴⁸. 6) En alguno de los pacientes aislados de HH se ha descrito a la vez un defecto primario en la síntesis adrenal de aldosterona^{27, 49}. Aunque desde un punto de vista teórico todos estos factores pueden incidir en el déficit de renina, queda aún por demostrar en qué cuantía incide cada uno de ellos.

El cuadro analítico del grupo problema se caracterizó, junto con el descenso de la función renal, por la presencia de una acidosis metabólica hiperclorémica e hiperpotasémica. Destaca el hecho de que a pesar de tener los pacientes de este grupo un FG similar al del grupo C, presentaban una acidosis metabólica más acentuada y tasas de potasio sérico signi-

ficativamente superiores, que no se corresponden al grado de función renal. Una de las posibles razones que explique la presencia en nuestro grupo problema de unas manifestaciones analíticas tan características del HH puede ser debida a que nuestros pacientes no recibían ningún tipo de tratamiento diurético en los quince días previos a las exploraciones que se les realizaron. Como ha sido señalado^{50, 51}, la furosemina aumenta la excreción urinaria de K⁺ y NH₄, lo que hace que los enfermos que la reciban pueden estar enmascarando el proceso.

Los pacientes del grupo B, en su conjunto, presentan un pH de orina relativamente ácido, con unos niveles bajos de excreción de NH₄ y AT. Después de la sobrecarga ácida, el pH disminuye considerablemente ($P < 0,001$), a unos niveles similares a los observados en controles en situación similar, pero con una excreción urinaria de NH₄ y AT que no varía, a diferencia de como lo hace el grupo control. Las características de acidificación de este grupo son completamente diferentes de como lo hacen los pacientes que sólo presentaban IRC de nivel similar. En este último, los datos son los característicos para este tipo de enfermos⁵² y la diferencia se centra en que el grupo B, con un pH de orina más ácido, presenta una tasa de ENA baja a expensas de una menor excreción de NH₄. Esta diferencia de excreción se hace significativa al referir los datos a 100 ml. de FG. Este comportamiento indica que la IRC de origen diabético pierde parte de la capacidad de compensar el déficit de nefronas mediante un aumento importante de síntesis y secreción de NH₃ por las nefronas funcionantes.

Resulta difícil de interpretar en el grupo B la presencia de un pH de orina muy ácido con una excreción urinaria baja de NH₄, lo contrario de lo que se encuentra habitualmente. Nuestra interpretación a este hecho sería que, debido a las carencias de tampones en la orina (NH₃), pequeñas cantidades de los hidrogeniones secretados por el túbulo quedarían libres en la orina, provocando el descenso tan acusado del pH. No obstante, existe una correlación entre pH y NH₄ urinarios en condiciones basales y después de la sobrecarga ácida ($P < 0,05$) (fig. 1) entre ambos parámetros. Esta correlación es en el mismo sentido a la que se encuentra en otros trastornos de acidificación renal, en los que la disminución de la excreción de NH₄ conduce a una elevación del pH urinario^{15, 53, 54}. Di Tella y cols.⁵⁵ encuentran en ratas adrenalectomizadas, a las que sometieron a una sobrecarga de NH₄, datos similares a los nuestros. Este tipo de comportamiento del pH urinario en relación con la excreción de NH₄ es contraria a la descrita por Schambelan y Sebastian⁵⁶, quienes en 1977 describieron una correlación lineal positiva entre ambos parámetros. Las diferencias encontradas pensamos que se deben a que si bien en ambas situaciones se trata de HH, su modelo experimental consiste en la administración de 9-alfa-fluorhidro cortiso-

na a estos pacientes, con lo cual se produce un aumento de la síntesis y secreción de NH_3 por parte de la célula tubular renal, lo cual, y siguiendo nuestra hipótesis, neutralizaría los hidrogeniones libres de la orina, aumentando a la vez el pH de la orina y la tasa urinaria de NH_4 .

El comportamiento de la acidificación tubular renal en diabéticos con IRC, cuando son valorados como grupo, permite encuadrarlos en lo que ha sido descrito como acidosis tubular renal (ATR) tipo IV^{7, 29, 51}, también conocida como ATR hiperclorémica e hiperpotasémica. Este defecto de acidificación surge como consecuencia de un descenso de la tasa de bufferes en la orina, fundamentalmente de amonio. El descenso de excreción de amonio ha sido puesto en relación con la IRC y con el déficit de aldosterona. El déficit de esta hormona repercute sobre la acidificación de la orina a través de diversos mecanismos: reducción de la reabsorción de Na en el túbulo distal, bien directamente o a través de los cambios del volumen plasmático que ocasionan; el déficit de aldosterona puede inhibir directamente la síntesis de NH_3 o indirectamente a través del efecto inhibitorio que tiene la hiperpotasemia que acompaña a estos procesos^{11-13, 15, 19, 32, 50, 53, 54, 57-61}.

La capacidad de acidificación de la orina de los diabéticos con función renal normal puede considerarse adecuada y suficiente para mantener en niveles normales la tasa de bicarbonato plasmático. No obstante, cuando estos enfermos son sometidos a la sobrecarga de ClNH_4 se observa que el pH desciende a niveles similares a los del grupo control, pero con una ENA inferior ($P < 0,001$) como consecuencia de una menor excreción de NH_4 ($P < 0,05$) y de AT ($P < 0,001$) (tabla II). Estos datos podrían indicar que los diabéticos, cuando todavía no presentan IRC, tienen un comportamiento similar a aquellos que ya la tienen, aunque con menor intensidad, pues si bien ambos grupos alcanzan pH de orina similares, los que no tienen IRC presentan niveles significativamente superiores de NH_4 y ENA.

Como se ha podido observar a lo largo de esta discusión, las características clínicas y analíticas del grupo de pacientes con diabetes mellitus e IRC son claramente diferentes de los observadas en los otros grupos. La existencia de HH con el cuadro analítico de acidosis metabólica hiperclorémica e hiperpotasémica hay que aceptarla como consecutiva a la conjunción de ambos procesos, la DM y la IRC, como así ha sido sugerido por la mayoría de los autores. No obstante, y según nuestros datos, los enfermos diabéticos, ya desde fases tempranas, presentan una tendencia al hiporreninismo, así como al descenso en la ENA. Este proceso se vería agravado por la interacción con la insuficiencia renal.

Bibliografía

- Hudson JB, Chobanian AV y Relman AS: Hypoaldostero-

- nism. A clinical study of a patient with an isolated adrenal mineralocorticoid deficiency, resulting in hyperkalemia and Stokes-Adams attacks. *N Engl J Med* 257:529-536, 1957.
- Ferrara E, Weck E, Hanenson I, Privitera P y Kenyon L: Selective hypoaldosteronism with blunted renin activity responsiveness. *Clin Res* 18:602-606, 1970.
- Schambelan M, Stockigt JR y Biglieri EG: Isolated hypoaldosteronism in adults. A renin-deficiency syndrome. *N Engl J Med* 287:573-578, 1972.
- Brown JJ, Chinn RH, Fraser R, Lever AF, Morton JJ, Robertson JIS, Tree M, Waite MA y Park DM: Recurrent hyperkalemia due to selective aldosterone deficiency: correction by angiotensin infusion. *Br Med J* 1:650-655, 1973.
- Weidmann P, Reinhart R, Maxwell MH, Rowe P, Coburn JW y Massry SG: Syndrome of hyporeninemic hypoaldosteronism and hyperkalemia in renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 36:965-977, 1973.
- Schambelan M, Sebastian A y Biglieri EG: Control of aldosterone secretion in hyporeninemic hypoaldosteronism. *Clin Res* 25:466A, 1977.
- Sebastian A, McSherry E, Schambelan M, Connor D, Biglieri E y Morris RC: Renal tubular acidosis (RTA) in patients with hypoaldosteronism caused by renin deficiency. *Clin Res* 21:706, 1973.
- Morris RC, Sebastian A y Mc Sherry E: Renal Acidosis. *Kidney Int* 1:322-328, 1972.
- Mogensen CE: Pathophysiology on renal changes in diabetes. *Practical Diabetes* 2:12-16, 1985.
- Wrong O y Davies HEF: The excretion of acid in renal disease. *Q J Med* 28:259-313, 1959.
- Jorgensen K: Titrimetric determination of urinary titrable acid-base in urine. *Scand J Clin Lab Invest* 9:287, 1957.
- Brown JJ, Lever AF, Fraser R, Robertson JIS, Mason PA, Beevers AG, Beretta-Piccoli C, Cumming AMM, Davies AL, Morton JJ, Padfield PL y Young J: Artifacts in the diagnosis of essential hypertension. In *Frontiers in Hypertension Research*. Ed Laragh JH, Buhler RF, Seldin DW. Springer-Verlag, pp. 196-201, New York, 1981.
- Laragh JH: Position paper the renin-angiotensin to reveal and analyze different forms of hypertension. In *Frontiers in Hypertension Research*. Ed. Laragh JH, Buhler RF, Seldin DW. Springer-Verlag, pp. 186-195, New York, 1981.
- Pérez GO, Oster JR y Vaamonde CA: Renal acidosis and renal potassium handling in selective hypoaldosteronism. *Am J Med* 57:809-816, 1974.
- Pérez GO, Oster JR y Vaamonde CA: Renal acidification in patients with mineralocorticoid deficiency. *Nephron* 17:461-473, 1976.
- Arruda JAL, Battle DC, Sehy JT, Roseman MK, Baronowski RL y Kurtzman N: Hyperkalemia and Renal Insufficiency: Role of selective aldosterone deficiency and tubular unresponsiveness to aldosterone. *Am J Nephrol* 1:160-167, 1981.
- Saruta T, Nagahama S, Eguchi T, Oka M y Kanbegawa A: Renin, aldosterone and other mineralocorticoids in hyperkalemic patients with chronic renal failure showing mild azotemia. *Nephron* 29:128-132, 1981.
- Schambelan M, Sebastian A y Biglieri EG: Prevalence, pathogenesis and functional significance of aldosterone deficiency in hyperkalemic patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 17:89-101, 1980.
- Cuervas-Mons V, Mir MSM, Martín FM, De Velasco RBG, Miró IS, Jiménez TM y Pérez PL: Hipoaldosteronismo hiporeninémico. Presentación de un caso e intento de clasificación fisiopatológica. *Med Clin* 75:342-345, 1980.
- Glasscock RJ, Goldstein DA, Goldstone R y Hsueh WA: Diabetes mellitus, moderate renal insufficiency and hyperkalemia. *Am J Nephrol* 3:233-240, 1983.
- Lambrew C, Carver S, Peterson R y Horwith M: Hypoaldosteronism as a cause of hyperkalemia and syncopal attacks in a patient with complete heart block. *Am J Med* 31:81-85, 1961.
- McGiff J, Muzzarelli R, Duffy P, González Y, Pierre C y Rawley T: Interrelationships of renin and aldosterone in a patient with hypoaldosteronism. *Am J Med* 48:247-252, 1970.

23. Mellinger R, Petermann F y Jurgenson J: Hyponatremia with low urinary aldosterone occurring in an old woman. *J Clin Endocrinol Metab* 34:85-91, 1972.
24. Szyllman P, Better OS, Chaimowitz C y Rosler A: Role of hyperkalemia in the metabolic acidosis of isolated hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 294:361-365, 1976.
25. Vagnucci AH: Selective aldosterone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 29:279-289, 1969.
26. De Fronzo RA: Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 17:118-134, 1980.
27. De Leiva A, Chirstelieb AR, Melby JC, Graham CA, Day RP, Luetscher JA y Zager PG: Big renin and biosynthetic defect of aldosterone in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 295:639-643, 1976.
28. Tuck ML, Barrett JD, Eggena P, Mayes DM y Sambhi MP: Mineralocorticoid biosynthesis and neural control of renin release in selective hypoaldosteronism. *Clin Res* 25:140A, 1977.
29. Goldfarb S, Cox M, Singer I y Goldberg M: Acute hyperkalemia induced by hyperglycemia: Hormonal mechanism. *Ann Intern Med* 84:426-432, 1976.
30. Battle DC, Sehy JT, Roseman MK, Arruda JAL y Kurtzman NA: Clinical and pathophysiologic spectrum of acquired distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 20:389-396, 1981.
31. De Chatel R, Weidman P, Flammer J, Ziegler WH, Beretta-Piccoli C, Vetter W y Reubi FC: Sodium, renin, aldosterone, catecholamines, and blood pressure in diabetes mellitus. *Kidney Int* 12:412-421, 1977.
32. Battle DC, Arruda JAL y Kurtzman NA: Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N Engl J Med* 304:373-380, 1981.
33. Pérez GO, Pelleya R y Oster JR: Renal tubular hyperkalemia. *Am J Nephrol* 2:109-114, 1982.
34. Schambelan M, Sebastian A y Rector FC: Mineralocorticoid-resistant renal hyperkalemia without salt wasting (type II pseudohypoaldosteronism): Role of increased renal chloride reabsorption. *Kidney Int* 19:716-727, 1981.
35. Vaamonde CA, Pérez GO y Oster JR: Syndromes of aldosterone deficiency. *Miner Electrol Metab* 5:121-134, 1981.
36. Beretta-Piccoli C, Weidmann P y Keusch G: Responsiveness of plasma renin and aldosterone in diabetes mellitus. *Kidney Int* 20:259-266, 1981.
37. Christelieb AR: Diabetes and hypertensive vascular disease. Mechanism and treatment. *Am J Cardiol* 32:592-596, 1973.
38. Schindler AM y Sommers SC: Diabetic sclerosis of the renal juxtaglomerular apparatus. *Lab Invest* 15:877, 1966.
39. Sparagana M: Hyporeninemic hypoaldosteronism associated with diabetic glomerulosclerosis. *J Ster Biochem* 5:369-372, 1974.
40. Vander AJ: Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anaesthetized dogs. *Am J Physiol* 290:659, 1965.
41. Henrich WL: Autonomic Insufficiency. *Arch Intern Med* 142:339-344, 1982.
42. Love DR, Brown JJ, Chinn RH, Johnson RH, Lever AF, Park DM y Robertson JIS: Plasma renin in idiopathic orthostatic hypotension: Differential response in subjects with probable afferent and efferent autonomic failure. *Clin Sci* 41:289, 1971.
43. Oh MS, Carrol JJ, Clemons JE, Bagnucci AH, Levison SP y Whang ESM: A mechanism for hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 137:852-855, 1977.
44. Gerber JG, Branch RA y Nies AS: Prostaglandin and renin release. Assessment of renin secretion following infusion of PGE₂, 12 into the artery of anaesthetized dogs. *Prostaglandins* 16:519-528, 1978.
45. Seymour AA, Davis JO, Freeman RH, DeForrest JM, Rowe BP y Williams GM: Renin release from kidneys stimulated by PGI₂ and PGD₂. *Am J Physiol* 237:F285-F290, 1979.
46. Weber P, Holzgreve H, Stephan R y Herbst R: Plasma renin activity and renal sodium and water excretion following infusion of arachidonic acid in rats. *Eur J Pharmacol* 34:299-304, 1975.
47. Yun J, Kelly G, Bartter FC y Smith H: Role of prostaglandins in the control of renin secretion in the dog. *Cir Res* 40:459-464, 1977.
48. Nadler JL, Lee FO, Hsueh W y Horton R: Evidence of prostaglandin deficiency in the syndrome of Hyporeninemic Hypoaldosteronism. *New J Med* 314:1015-1020, 1986.
49. Williams FA, Schambelan M, Biglieri EG y Carey RM: Acquired primary hypoaldosteronism due to an isolated zona glomerulosa defect. *N Engl J Med* 309:1623-1626, 1983.
50. Sebastian A y Schambelan M: Amelioration of type 4 renal tubular acidosis (RTA) in chronic renal failure (CRF) with furosemide (F). *Proceedings of the American Society of Nephrology* 10:82A, 1977.
51. Sebastian A, Schambelan M y Sutton JM: Amelioration of hyperchloremic acidosis with furosemide therapy in patients with chronic renal insufficiency and type 4 renal tubular acidosis. *Am J Nephrol* 4:287-300, 1984.
52. Buerkert J, Martin D, Trigg D y Simon E: Effect of reduced renal mass on ammonium handling and net acid formation by the superficial and juxtamedullary nephron of the rat. *J Clin Invest* 71:1661-1675, 1983.
53. De Fronzo RA y Thier SO: Inherited disorders of renal tubule function. In *The Kidney*. Eds. Brenner BM and Rector FC, pp. 1816-1871. Saunders WB Company. Philadelphia, 1981.
54. Warnock DG y Rector FC Jr: Renal acidification mechanism. In *The Kidney*. Eds. Brenner BM and Rector FC Jr, pp. 440-494. Saunders WB Company. Philadelphia, 1981.
55. Di Tella PJ, Sodhi B, McCreary J, Arruda JAL y Kurtzman NA: Mechanism of the metabolic acidosis of selective mineralocorticoid deficiency. *Kidney Int* 14:466-477, 1978.
56. Sebastian A, Schambelan M, Lindenfeld S y Morris RC Jr: Amelioration of metabolic acidosis with fludrocortisone therapy in hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 297:576-583, 1977.
57. Al-Awqati Q, Norby LH, Mueller A y Steinmetz PR: Characteristics of stimulation of H⁺ transport by aldosterone in turtle urinary bladder. *J Clin Invest* 58:351-358, 1976.
58. Arruda JAL y Kurtzman NA: Mechanism and classification of deranged distal urinary acidification. *Am J Physiol* 239:515-523, 1980.
59. Crabbe J y Nichols G: Effects of adrenalectomy, aldosterone and dehydration on electrolyte metabolism of rat cortex slices. *Am J Physiol* 199:871-875, 1960.
60. Hulter HN, Ilnicki LP, Harbottle JA y Sebastian A: Impaired renal H⁺ secretion and NH₃ production in mineralocorticoid-deficiency in glucocorticoid-replete dogs. *Am J Physiol* 232:F136-F146, 1977.
61. Schambelan M, Sebastian A y Hulter HN: Mineralocorticoid excess and deficiency syndromes. In *Acid-Base and Potassium Homeostasis*. Eds. Brenner BM and Rector FC Jr, pp. 841-907. Churchill-Livingstone. New York, 1978.