

Prevención y tratamiento de la nefropatía diabética

José Carlos Rodríguez-Pérez

Servicio de Nefrología. Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas. España.

Por acuerdo general la nefropatía diabética se ha definido recientemente como la aparición de albuminuria persistente (excreción de albúmina > 300 mg/24 h en un individuo con diabetes mellitus de más de 5 años) y retinopatía concomitante en ausencia de infección urinaria, otras enfermedades renales e insuficiencia cardíaca. Este proceso a menudo se asocia con incremento de la presión arterial¹.

Hoy en día sabemos que aproximadamente el 5 % de la población general desarrolla diabetes, el 30 % de los diabéticos desarrollan nefropatía, y la nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal crónica; además, conocemos que los pacientes con una enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía diabética tienen un peor pronóstico². El objetivo ante este cuadro es y será prevenir el estado final de estos pacientes.

¿Qué objetivos son los establecidos ante un paciente con nefropatía diabética?:

1. Frenar la proliferación celular, la apoptosis y la regeneración.
2. Revertir la expansión de la matriz mesangial, donde la degradación debe ser mayor que la síntesis.
3. Remodelar la esclerosis vascular, la fibrosis tubulointersticial y la glomerulosclerosis.

Podemos decir, de forma general, que la afectación renal en la diabetes es del 25 al 30 % en los diabéticos de tipo 1 y el 15-60 % en los diabéticos de tipo 2². Ello conlleva una morbimortalidad cardiovascular 20 a 40 veces la de la población normal.

Las dianas terapéuticas de la nefropatía diabética se centrarán, fundamentalmente, en enlentecer/frenar o remitir la progresión de esta nefropatía. Las actuaciones son:

1. Control de la glucemia.
2. Control de la presión arterial sistémica.
3. Estrategias renoprotectoras: inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
4. Intervención multifactorial, con especial hincapié en el cese del tabaquismo, el control lipídico y la reducción de proteínas en la dieta.
5. Educación sanitaria y potenciales futuras intervenciones.

Correspondencia: Dr. J.C. Rodríguez-Pérez.
Servicio de Nefrología. Unidad de Investigación.
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
Barranco de la Ballena, s/n.
Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas. España.

Recibido el 22-10-2007; aceptado para su publicación el 12-3-2008.

Sabemos que la angiotensina II es el eje central en la fisiopatología de la nefropatía diabética. Hiperfiltración, hipertensión capilar glomerular, crecimiento celular y tisular, inflamación, lesión por presión glomerular y estrés oxidativo darán lugar a nefropatía crónica, pérdida de masa nefronal y, por último, glomerulosclerosis.

En un reciente trabajo publicado³, los autores muestran que en el glomérulo del paciente diabético hay sobreexpresión de la enzima de conversión de angiotensina (ECA), lo cual ocasionará aumento de la generación de angiotensina II y disminución de la enzima de conversión 2, favoreciendo una disminución de la degradación y un incremento de la angiotensina II que causa la albuminuria final y el daño glomerular.

Las estrategias renoprotectoras en el paciente con nefropatía diabética pueden establecerse de diferentes maneras, uso de los inhibidores de la renina, los inhibidores de la ECA, los inhibidores de los receptores AT₁ de la angiotensina II (ARA-II) y los inhibidores de los receptores mineralocorticoides. En todos estos campos se podría conseguir inhibir el SRAA. El objetivo sería reducir la excreción urinaria de proteínas. Debido a su efecto tóxico local, mediante la liberación de diferentes citocinas en la célula del tubo con torneado proximal se frenaría el progresivo deterioro del filtrado glomerular.

Múltiples estudios nos han aportado datos acerca del efecto renoprotector tanto de los IECA como de los ARA-II en pacientes con nefropatía diabética. No sólo en aquellos con función renal normal, sino también en pacientes con función renal deteriorada.

Un aspecto que deseaba resaltar es el beneficio de la inhibición doble del SRAA utilizando IECA y ARA-II u otros. Diferentes estudios^{4,5} muestran un incremento en el control de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, y una reducción del cociente albúmina-creatinina en orina. De esta forma lograríamos un elentecimiento en la progresión de la

nefropatía, medido como reducción o estabilización del filtrado glomerular.

Estudios recientes⁶ también han atribuido a los inhibidores de los receptores mineralocorticoides un efecto en la reducción de la excreción urinaria de albúmina en pacientes diabéticos tratados con IECA, en que se consigue inhibición del SRAA. En resumen, tanto los IECA como los ARA-II y los nuevos fármacos han mostrado su eficacia al frenar la progresión de la nefropatía, lo que indica mayores beneficios de renoprotección que los logrados por otros fármacos antihipertensivos.

El control de la dislipemia, tratando de alcanzar concentraciones del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad < 100 mg/dl e incrementos de los valores del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, y la reducción de la ingesta proteínica han dado evidencias de frenar la progresión de la nefropatía diabética⁷.

Por su asociación con mayores tasas de morbimortalidad cardiovascular (disfunción endotelial) y daño renal se ha aconsejado el cese del tabaco. Los pacientes diabéticos no fumadores reducían su filtrado glomerular más lentamente que los fumadores⁸.

Por último, en los análisis derivados del conocido estudio RENAAL, se ha evidenciado la importancia del control de la hemoglobina como factor de riesgo de progresión de la nefropatía diabética. De ahí que se aconseje mantener al paciente con valores de hemoglobina diana (11-12,5 g/%), para evitar el deterioro que, con el tiempo, produce el filtrado glomerular.

En conclusión, la estrategia propuesta en el manejo del paciente diabético de tipo 2 con nefropatía se basa en procurar una educación sanitaria de la población sobre el problema, actuar sobre sus dianas patogénicas, control de los factores de riesgo cardiovascular, inhibición del SRAA, sopesar la administración de antiagregantes plaquetarios y esperar resultados de ensayos clínicos con nuevos fármacos dirigidos a la inhibición de la proteincinasa y de los AGE.

Bibliografía

1. Thomas S, Viberti G. Diabetic nephropathy. *Medicine*. 2006;34:83-6.
2. Ruggenti P, Perna A, Zoccali C, Gherardi G, Benini R, Testa A, et al. Chronic proteinuric nephropathies II. Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients: differences between women and men in relation to the ACE gene polymorphism. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (Gisen). *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:88-96.
3. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Battle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:3067-75.
4. Jacobsen P, Tarnow L, Carstensen B, Hovind P, Poirier O, Parving HH. Genetic variation in the renin-angiotensin system and progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2843-50.
5. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000;321:1440-4.
6. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:940-51.
7. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int*. 2001;59:260-9.
8. Chuahirun T, Khanna A, Kimball K, Wesson DE. Cigarette smoking and increased urine albumin excretion are interrelated predictors of nephropathy progression in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:13-21.