

Evolución clínica de la nefropatía diabética. Revisión bibliográfica*

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

*Dr. Manuel Licea Puig***

Licea Puig, M.: *Evolución clínica de la nefropatía diabética. Revisión bibliográfica.*

La nefropatía diabética, conjuntamente con la retinopatía constituyen dos de las complicaciones microangiopáticas de mayor importancia en el diabético por su pronóstico. El mal control metabólico probablemente es el factor patogénico más importante. En los estadios iniciales de la nefropatía puede comprobarse microalbuminuria, incremento del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal, aumento del tamaño renal: todos estos cambios son reversibles cuando se alcanza un control metabólico óptimo. En el período sintomático de la albuminuria intermitente se hace persistente, comienza a deteriorarse la función renal progresivamente, aparece retinopatía diabética, hipertensión arterial y evoluciona indefectiblemente a la insuficiencia renal crónica terminal.

INTRODUCCION

Durante las últimas décadas las investigaciones en el campo de la nefropatía diabética se han incrementado, en particular en lo relacionado con los cambios tempranos, historia natural, mecanismos patogénicos y factores de riesgo. En el momento actual se emplean métodos de estudios morfológicos, bioquímicos, fisiológicos y clínicos, con el fin de caracterizar a la nefropatía diabética.

Dentro de la microangiopatía, la nefropatía diabética se convierte en una complicación fundamental y limitante para la vida del paciente.

A principios de los años 70 comienza a considerarse al diabético con insuficiencia renal terminal como un candidato más al tratamiento con métodos dialíticos y ser incluido en lista de espera de trasplante renal, lo que hace pensar actualmente que el desarrollo de una uremia no es necesariamente un signo de muerte inminente.

CONCEPTOS

Riñón diabético: Con este término se pretende abarcar todas las infecciones renales específicas que el diabético tiene tendencia a presentar, como son: pielonefritis,

Curso Nacional de Nefropatía Diabética. Instituto Nacional de Nefrología, del 19 al 22 de marzo de 1986. Ciudad de La Habana, Cuba.

Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular.

nefroangiosclerosis y la papilitis necrotizante; se incluye también, en este concepto, la nefropatía diabética.¹ Muchas veces el diagnóstico diferencial entre ellas es imposible, de ahí lo apropiado de esta terminología que engloba a todas.² El concepto de especificidad lesional se ve cada día más restringido al hallarse en sujetos no diabéticos lesiones hasta entonces conocidas típicas de la nefropatía diabética.

Nefropatía diabética: Pudiera describirse como el conjunto de cambios degenerativos vasculoglomerulotubulares presentes en el riñón de un diabético a los que se añaden las alteraciones producidas por la infección urinaria, y cuya expresión clínica básica es la proteinuria.^{1,4} *Deckert y colaboradores*³ la definen clínicamente como el incremento de la excreción de albúmina a niveles persistentes de 0,5 g/24 horas o más, en ausencia de insuficiencia cardíaca o infección urinaria.

Proteinuria persistente: Puede definirse como la excreción de proteínas por la orina (prueba de Albutix positiva) en 3 o más consultas consecutivas, con un intervalo entre las visitas de 3 a 4 meses.

Prevalencia de la nefropatía diabética: La prevalencia exacta de la nefropatía diabética es difícil de afirmar si tenemos en consideración que la diabetes, o el fallo renal por diabetes, es omitido con mucha frecuencia en los certificados de defunción. Se estima que aproximadamente el 50 % de todos los diabéticos insulín dependientes desarrollan uremia durante el curso de su enfermedad.

Anualmente se producen en los Estados Unidos de Norteamérica aproximadamente 4 000 casos de enfermedad renal diabética en fase grave entre las personas diagnosticadas de diabetes, lo que representa la cuarta parte del total de los pacientes que se encuentran bajo tratamiento por enfermedad renal en fase grave. Estudios realizados en la Clínica Joslin señalan que la insuficiencia renal causó la muerte al 53 % de los diabéticos diagnosticados antes de los 20 años de edad.^{5,6} Otros autores también han confirmado que la nefropatía diabética es más común en aquéllos que presentan por primera vez su diabetes antes de los 20 años de edad.⁶ Evidentemente, la nefropatía diabética es más común en el diabético insulín dependiente, pudiera sugerirse que durante el período de crecimiento existe un mayor potencial para lesionar el riñón.⁷

En Cuba aún son escasos los estudios en relación con la prevalencia real de la nefropatía diabética.

*Suárez*⁸ informa, en 302 fallecidos diabéticos, que la glomerulosclerosis fue la causa principal de muerte en 33 casos (10,9 %) y se comprobó como diagnóstico asociado en 97 (32,1 %). La glomerulosclerosis se encontró como diagnóstico principal o asociado en 130 fallecidos (43,0 %) del total de la serie, lo que denota su alta frecuencia.

La mayor prevalencia de nefropatía en los diabéticos no insulín dependientes ocurre en los mayores de 40 años, aunque los estudios en este grupo de pacientes aún son escasos en la literatura médica,

ETIOLOGIA

Parece existir una mayor predisposición en el sexo masculino a padecer de nefropatía diabética. Hasta el momento actual no se ha podido definir

con precisión la causa de la nefropatía diabética, sin embargo, se conoce una serie de factores capaces de precipitar el daño renal, o exacerbarlo de existir éste previamente.^{3,9-12} (tabla 1). El mal control metabólico es probablemente el factor más importante.

Tabla 1. *Factores patológicos en la nefropatía diabética*

1. Mal control metabólico
2. Hipertensión arterial
3. Vejiga neurogénica
4. Instrumentación uretral
5. Infecciones urinarias
6. Disminución del flujo sanguíneo medular renal
7. Drogas nefrotóxicas
8. Contrastes radiológicos
9. Mayor predisposición en el sexo masculino

Alteraciones funcionales y morfológicas del riñón diabético: Se han descrito alteraciones funcionales en los diabéticos en los primeros años del comienzo de la enfermedad, las que aparecen antes de presentarse síntomas clínicos, e incluyen aumento del filtrado glomerular, incremento del flujo plasmático renal y microalbuminuria espontánea o inducida por el ejercicio^{13,16} (tabla 2).

Tabla 2. *Alteraciones funcionales y morfológicas en el riñón diabético*

Funcionales

- a) Aumento del filtrado glomerular
 - Incremento del flujo plasmático renal
 - Aumento de la presión hidrúlica transglomerular
 - Cambios en el área de superficie glomerular
 - Glucagón, hormona del crecimiento, ACTH
 - Cambios a la reactividad vascular, a los estímulos hormonales y a las prostaglandinas
- b) Aumento del volumen renal
 - Aparato tubular y glomerular
 - Aumento del área de superficie capilar glomerular

Morfológicas (Microangiopatía)

- Engrosamiento de la membrana basal
- Proliferación de las células epiteliales de los capilares y disminución de las células de soporte de las mismas.

Filtrado glomerular: Se ha demostrado que el aumento de la tasa de filtración glomerular está presente en los diabéticos juveniles de diagnóstico reciente.^{17,18} *Mogensen*¹⁹ señala que el filtrado glomerular permanece elevado en el diabético por más de 15 años, hasta que aparece la proteinuria persistente. Esta alteración es más evidente antes de instituirse el tratamiento insulínico y en aquellos diabéticos con mal control metabólico. Cuando se aplica la insulino terapia y se obtiene un buen control metabólico se normaliza la tasa de filtración glomerular.^{18,19}

El incremento del filtrado glomerular en el diabético pudiera atribuirse a diferentes cambios hemodinámicos, tales como: incremento del flujo plasmático renal,¹⁷ aumento de la presión hidráulica transglomerular³ y cambios en el área de superficie glomerular.²⁰

La mejoría en el control metabólico en el diabético insulino dependiente durante 1 semana produce del 10 al 20% de reducción de la tasa de filtración glomerular. El aumento de tamaño del riñón y del área de superficie de filtración se mantiene sin cambios,²¹ ambos conocidos de reversión lenta.^{22,23}

Estas observaciones hacen plantear que la parte rápidamente reversible del aumento de la tasa de filtración glomerular parece ser independiente de los cambios morfológicos demostrados en los riñones del diabético, lo cual sugiere que las modificaciones hemodinámicas constituyen el factor determinante y fundamental del aumento de la tasa de filtración glomerular,²⁴ no obstante haberse planteado que otros factores pueden también contribuir.

El incremento del filtrado glomerular puede estar inducido también por factores hormonales. *Christiansen*²⁵ afirma que la insulina por sí misma no induce a alteraciones del filtrado glomerular, como ha sido comunicado por otros autores,²⁶ y que su efecto puede estar en dependencia de las modificaciones de los niveles de glucosa sanguínea. Estudios efectuados en sujetos normales, animales de experimentación y en diabéticos insulino dependientes con corto tiempo de evolución,^{27,30} sugieren que la hiper-glucagonemia pudiera ser un factor a tener en consideración en la elevación del filtrado glomerular, de forma similar a lo que ocurre en el diabético insulino dependiente con mal control metabólico.³¹ El mecanismo por medio del cual el glucagón aumenta el filtrado glomerular no está bien definido: se ha postulado que el mismo pudiera incrementar el flujo plasmático renal y probablemente la presión hidráulica transglomerular.

Muchos investigadores han sugerido que la elevada tasa de filtración glomerular podría ser consecuencia de niveles elevados de hormona de crecimiento en diabéticos jóvenes insulino dependientes, no sólo durante el día,³² sino también en respuesta a diversos estímulos.

Esta anomalía se correlaciona con el grado de control metabólico que se tenga y suele regresar a la normalidad cuando se logra un control estricto de la diabetes.^{33,34} El elevado nivel de hormona de crecimiento no es consecuencia de una hipersecreción de dicha hormona, se explica por una disminución de la tasa de depuración metabólica de la misma.³⁵ Las modificaciones en los niveles de esta hormona podrían ser importantes en la inducción de los cambios renovasculares descritos en los diabéticos insulino dependientes.^{36,37}

Por otra parte, la hormona del crecimiento es capaz de aumentar la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal.

Otra hormona que influye en el incremento del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal es la hormona pituitaria adrenocorticotrópica (ACTH). Se ha demostrado que los cambios en los niveles circulantes y en los tejidos de hormonas vasoactivas, tales como angiotensina II, catecolaminas y prostaglandinas pueden desempeñar algún papel en distintas circunstancias en la diabetes.³⁸⁻⁴¹

En diferentes áreas extrarrenales en sujetos y animales diabéticos, se ha demostrado además que ocurren cambios en la capacidad de respuesta a la angiotensina II y a las catecolaminas.^{42,43}

Es posible también que los cambios que tienen lugar en las propiedades de la membrana glomerular constituyan un factor para la elevada tasa de filtración glomerular presente en el período de latencia. Sin embargo, *Mogensen*⁴⁴ no pudo demostrar que ocurran cambios en las propiedades de filtración de los glomérulos en la diabetes de corta evolución.

Flujo plasmático renal: El aumento del flujo plasmático renal no siempre está presente en el diabético; ello se explica por su gran habilidad, ya que el mismo varía con el estado metabólico del enfermo en el momento del estudio.¹⁴ En el diabético con mal control metabólico la hiperglicemia determina hiperosmolaridad, seguida de aumento del volumen sanguíneo, lo que explicaría el incremento del flujo plasmático renal.⁹ Factores de tipos hormonales, como los señalados en relación con el aumento del filtrado glomerular, podrían desempeñar también algún papel.⁴⁵

Hipertrofia e hiperplasia renal: Un incremento sustancial del volumen renal, tanto del aparato tubular como glomerular, con aumento del área de superficie capilar glomerular, se ha descrito en la diabetes temprana, tanto en animales de experimentación como en el hombre.^{4,24} *Osterby y Gundersen*⁴⁶ encontraron aumento del volumen total del glomérulo y del área de superficie capilar glomerular, desde el inicio mismo de la diabetes. *Kroustrup y colaboradores*²² observaron que la superficie de filtración tenía un aumento del 80 % en los glomérulos grandes de los pacientes diabéticos de aparición reciente. En ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina, se ha descrito el 40 % de aumento de la superficie capilar glomerular después de 4 días de intolerancia a la glucosa.⁴⁷ *Mogensen y Anderson*¹⁸ comprobaron regresión de estas alteraciones cuando imponían un tratamiento insulínico correcto por un período de 3 semanas, lo que ha sido también corroborado por otros autores.^{48,49}

El aumento glomerular y de la superficie de filtración no puede explicar satisfactoriamente el aumento del tamaño del riñón. Los glomérulos sólo representan una pequeña parte de la masa renal, la que está formada fundamentalmente por túbulos. Se piensa que el aumento de la síntesis de proteína en el riñón podría ser la causa del aumento del volumen renal,⁵⁰ aunque se ha tratado de implicar la acción de posibles procesos bioquímicos y hormonales.

Proteinuria: En particular la albúmina, es un magnífico indicador para evaluar la función renal. En las fases iniciales de la diabetes, los pacientes con proteinuria negativa, obtenida por los métodos usuales semicuantitativos, muestran por radioinmunoanálisis un aumento de la albúmina urinaria y de la inmunoglobulina G (IgG), que está relacionado con los niveles de hemoglobina glicosilada y es reversible cuando la diabetes se controla adecuadamente con la insulinoterapia.⁵¹⁻⁵⁵ Por otra parte, la prueba de provocación adecuada, como es una carga de ejercicio determinado, produce una excreción exagerada de albúmina en los sujetos diabéticos, especialmente al término del ejercicio.^{56,57} Esta prueba puede poner en evidencia anomalías glomerulares tempranas aun en pacientes con excreción normal de la albúmina basal. Estas observaciones pueden ser explicadas por alteraciones

estructurales en los glomérulos diabéticos o por alteración en la capacidad de reacción a los cambios hemodinámicos inducidos por el ejercicio.^{58,59}

Por lo menos 3 factores pueden afectar el paso de la albúmina y de otras proteínas a través de la pared capilar glomerular, como son: 1. Número, diámetro de los poros glomerulares, o ambos y, por tanto, el tamaño de la molécula; 2. Factores hemodinámicos determinantes del filtrado glomerular y 3. La carga eléctrica molecular presente en la pared capilar glomerular.^{20,60} En la primera fase de la nefropatía diabética existe un gradiente de presión transglomerular aumentado, al cual se le ha atribuido el incremento de la filtración de albúmina e IgG, dos moléculas de características fisicoquímicas tan diferentes.

La IgG 2-microglobulina es una sustancia endógena de naturaleza proteica, de bajo peso molecular, que forma parte del antígeno de histocompatibilidad en la membrana celular. El 100 % de la misma es reabsorbida y catalizada completamente en las células tubulares proximales, es evidente que su determinación sea de utilidad para evaluar el deterioro de la capacidad de reabsorción tubular renal.^{53,57} El incremento de la excreción urinaria de lisozima es otro indicador de deterioro de la función de los túbulos proximales renales.⁶¹ Estas observaciones sugieren que en el diabético la proteinuria pudiera tener un doble origen glomerular y tubular.^{9,58}

Se ha demostrado, en animales de experimentación, que algunas hormonas — angiotensina II, renina, adrenalina y noradrenalina— son capaces de inducir la albuminuria.^{38,39} En el hombre la infusión de catecolaminas puede también provocar proteinuria.

Alteraciones morfológicas: El engrosamiento de la membrana basal constituye la lesión característica de la microangiopatía diabética.

El engrosamiento de la membrana basal de los capilares glomerulares con fusión de los podocitos se inicia desde los primeros años de la diabetes, aumenta gradualmente con el tiempo de evolución de la diabetes y es más intensa si el control metabólico es malo.⁶²

El incremento de la membrana basal es anterior a los aumentos que se producen en las materias semejantes a la membrana basal mesangial (expansión de la matriz mesangial), lo que se ha comprobado en sujetos con nefropatía diabética.⁶³ Se plantea que estos cambios son independientes de la causa de la diabetes y dependen, por tanto, de las consecuencias metabólicas de la diabetes.

El aumento de grosor de la membrana basal hace que esta estructura sea más permeable y explique el incremento en el paso transglomerular de albúmina.

La permeabilidad glomerular a las proteínas es de cierta manera independiente del grosor de la membrana basal y precede a la aparición de los cambios morfológicamente demostrables de la membrana basal.²⁴ La alteración de la permeabilidad glomerular explicaría los depósitos de albúmina e IgG en el mesangio y la membrana basal, lo que estimularía la síntesis de materia de la membrana basal.^{24,64,65}

Además la filtración de inhibidores de colagenasa plasmática, tales como a 1-antitripsina y « 2-macroglobulina podrían inhibir la degradación de la membrana basal.

El incremento de la cantidad absoluta de la materia de membrana basal de composición normal esencial, a consecuencia de la elevación en la tasa de síntesis, es una alteración pero no necesariamente un mecanismo exclusivo para el incremento en el grosor de la membrana basal. Esta aceleración en la tasa de síntesis puede producirse por hiperglicemia, pero puede no ser dependiente de la insulina, ni depender tampoco de una elevada degradación.

El engrosamiento de la membrana basal tiene tendencia a ser segmentaria, lo que sugiere la participación de factores locales en su patogenia (vasospasmo, isquemia o componentes plasmáticos). *Spiro y colaboradores*⁰⁶ informan la existencia de un aumento en el contenido de hidroxilasas y hexosas en la membrana basal glomerular del diabético, atribuyen estos cambios a un aumento de la hidroxilación de la lisina y el subsecuente incremento de la glicosilación de la misma; factores externos, tales como la concentración de la insulina y de glucosa pudieran influir también en estos cambios.

De acuerdo con todo lo planteado, se infiere que el mantenimiento de un control metabólico óptimo, en particular, en las etapas más tempranas de la nefropatía diabética, sería la forma más positiva de su prevención o, al menos, la manera de postergar su aparición.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El inicio de la nefropatía diabética suele ser incidioso, progresa de forma asintomática y, por lo general, no se hace evidente hasta que la diabetes tiene una evolución de 5 a 10 años.

La anormalidad clínica inicial en la nefropatía diabética la constituye la presencia de proteinuria asintomática, la cual después de varios años de intermitencia alcanza niveles estables entre los 15 y 20 años posteriores al diagnóstico de la diabetes.⁶⁷⁻⁶⁹

En todo diabético la aparición de proteinuria aislada debe hacer sospechar la presencia de lesión glomerular, lo que se ha considerado el sello de la nefropatía.⁶⁷ Con la evolución en el tiempo, la proteinuria se incrementa continuamente. Sin embargo, durante un período de varios años no excede de 0,5 g/24 horas.

Cuando la función renal declina lo hace de forma rápida y progresiva, sin remisión alguna hasta llegar al cuadro de insuficiencia renal avanzada.¹²

Se desconoce por qué un grupo de diabéticos insulino dependientes aumentan gradualmente su excreción de albúmina desde valores normales a niveles de microalbuminuria clínica constante con un descenso rápido de la tasa de filtración glomerular.

*Deckert y colaboradores*³ señalan que alrededor del 30 % de los diabéticos insulino dependientes desarrollan proteinuria persistente y el resto puede no desarrollarla, a pesar del curso prolongado de la diabetes.

*Watkins*⁴⁵ plantea que más de la mitad de todos los diabéticos desarrollan proteinuria persistente después de los 30 años de aparición de la diabetes. En aquéllos en que el diagnóstico se realizó antes de los 20 años de edad, la insuficiencia renal fue la causa de la muerte en el 42 % de los casos.

*Knoles*⁷⁰ halló que el 48 % de los diabéticos insulino dependientes con proteinuria morían en un término de 5 años y el 77 % a los 10 años.

Existe un mayor riesgo de padecer nefropatía cuando la aparición de la enfermedad ocurre entre los 0 y los 11 años, que cuando sucede entre los 11 y los 30 años de edad. La incidencia de nefropatía disminuye con el tiempo de evolución de la diabetes, sólo se observa en el 2,5 % de los que la presentan después de los 40 años de edad.

El período sintomático tardío se caracteriza por proteinuria clínica constante. La duración de la diabetes es, por lo general, mayor de 15 años y muchos de los pacientes presentan retinopatía importante. *Anderson y colaboradores*⁶⁹ encontraron que después del inicio de las alteraciones moderadas de la función renal (creatinina de 2 a 5 mg/dL) el 50 % de la serie aún vivía a los 21 meses, el 18% a los 3 años y el 5 % a los 11 años. De los pacientes con niveles de creatinina superiores a los 5 mg/dL, el 50 % había fallecido en uremia en un término de 9 meses y todos habían muerto al cabo de los 3 años.

Se ignora por qué el 60 % de los diabéticos jóvenes insulino dependientes parecen estar protegidos contra el desarrollo de nefropatía clínica, a pesar de que existen pruebas histológicas de glomerulosclerosis en la casi totalidad de los diabéticos insulino dependientes después de varios años de evolución de dicha enfermedad.⁷¹ Se desconoce la naturaleza de estos factores protectores, pero podría atribuirse a un origen genético o inmunológico.

Muchos años pueden pasar antes de que disminuya la función renal; el intervalo puede variar de un paciente a otro. Una vez que la función renal comienza a disminuir lo hace inexorablemente y progresa hacia la insuficiencia renal terminal.

*Jones y colaboradores*⁷² encontraron que el intervalo entre el diagnóstico de la diabetes y el comienzo de la insuficiencia renal (creatinina en suero > 2 mg/dL) varió entre 12 y 32 años con una media de 21 años. Estos enfermos alcanzaron la insuficiencia renal terminal (creatinina en suero > 8 mg/dL) de 5 meses a 4 años después.

Cuando la proteinuria es mayor de 3,5 g/24 horas aparecen las manifestaciones clínicas de un síndrome nefrótico; en algunos pacientes la excreción de proteínas puede llegar a cifras tan altas como 20 g/24 horas. En un período que oscila entre 1 y 4 años de la instalación del síndrome nefrótico, la tasa de filtración glomerular comienza a disminuir y la creatinina sérica a aumentar exponencialmente.

Una vez establecida la azotemia la evolución de la afectación renal se acelera y el sujeto evoluciona de una función renal normal a la uremia en un plazo que oscila de 12 a 60 meses.⁷³

El diabético tolera mucho peor la insuficiencia renal que el paciente no diabético; los síntomas y signos dependientes de la uremia (náuseas, vómitos, anorexia y anemia) aparecen en una etapa más temprana en el diabético que en aquéllos que padecen insuficiencia renal por otras causas.

A medida que la insuficiencia renal progresa, las necesidades de insulina disminuyen hasta 2/3, lo que es causa de hipoglicemias frecuentes;

el autocontrol por glucosuria pierde confiabilidad. Se ha tratado de explicar este hecho por el aporte deficiente de nutrientes secundarios a la uremia [anorexia, náuseas, vómitos), aumento del umbral de excreción renal para la glucosa y prolongación de la vida media de la insulina.^{74,75} Por tanto, las variaciones en las dosis de insulina se harán sobre la base del resultado de la glicemia.

Existen otras circunstancias que hacen difícil el tratamiento del diabético con nefropatía clínica, como es la presencia de otras complicaciones diabéticas. La retinopatía se observa en la casi totalidad de los diabéticos insulino dependientes con insuficiencia renal tardía. Se ha considerado la hipertensión arterial como una causa de aceleración.⁷⁶⁻⁷⁹ El 95 % de los diabéticos urémicos presentan retinopatía severa, la cual ocasiona en el 50 % de los casos, ceguera o alteraciones más o menos graves de la agudeza visual.

Se conoce con el término de “síndrome renal retiniano” a la coexistencia en un diabético de insuficiencia renal, cataratas, glaucoma y, lo más importante, retinopatía proliferativa con hemorragias retinianas y vitrea.¹²

La neuropatía periférica está presente en más de la mitad de los diabéticos con nefropatía, aparece temporalmente y puede ser en algunos casos invalidante. La hipotensión postural, vejiga neurogénica, impotencia, diarreas, hiperhidrosis gustativa y los vómitos constituyen manifestaciones de neuropatía autonómica comunes en el diabético con nefropatía.^{9,80}

Aproximadamente dos tercios de los pacientes adultos con diabetes padecen de hipertensión arterial, lo que es un factor agravante de la nefropatía.^{76,77} Se ha observado una correlación positiva entre la reducción de la tasa de filtración glomerular y la presión sanguínea en diabéticos. El tratamiento antihipertensivo puede retardar el desarrollo de la fase terminal de la nefropatía diabética si se instituye a partir del período de latencia o asintomático.^{9,77}

Cuando la creatinina sérica alcanza valores de 2 mg/dL el pronóstico se hace sombrío y la supervivencia oscila entonces entre 2 y 5 años. El 66 % de los diabéticos con nefropatía mueren en un cuadro de uremia. Estos pacientes no sólo tienen un período de vida corto, sino que los años de vida transcurren de una manera bastante desdichada. La incorporación en la última década de los diabéticos en planes dialíticos y de trasplante renal ha mejorado considerablemente el pronóstico de los mismos, lo que hace nacer las esperanzas de poder ofrecer una mejor calidad de vida a estos pacientes (tablas 3 y 4).

Es poco lo que se conoce en el momento actual sobre la patogenia de la nefropatía en los diabéticos no insulino dependientes, no obstante se ha demostrado que el pronóstico en este tipo de diabético que la presenta por primera vez en la adultez y no utiliza insulina es relativamente bueno.⁹ En estos casos se ha comprobado una excreción precoz de proteínas urinarias en el 37 % de los casos al año de la primera presentación, la misma es moderada y no suele sobrepasar los 3 g/L en 24 horas y su progresión es lenta.⁸¹ Cuando existe hipertensión arterial asociada su origen es idiopático o relacionado con otras entidades. La causa de muerte es determinada, en la mayoría de ellos, por complicaciones

Tabla 3. Etapas clínicas de la nefropatía diabética

Cambios tempranos	Periodo sintomático		Insuficiencia renal
	Temprano	Tardío	
↑ Filtrado glomerular	Albuminuria intermitente	Albuminuria persistente	Albuminuria persistente Función renal deteriorada Hipertensión arterial severa Retinopatía severa
↑ Tamaño renal	Microhematuria	Función renal determinada	
↑ Flujo plasmático	Función renal normal	Hipertensión arterial ligera o moderada	
Microproteinuria	Presión sanguínea normal		
No enfermedad clínica	Evolución de la DM* \bar{x} 8 años	Evolución de la DM* > 15 años	
Reversible	No retinopatía o grados ligeros	Retinopatía moderada o severa	

* Diabetes mellitus.

Tabla 4. *Complicaciones asociadas con la nefropatía diabética*

Enfermedad macrovascular progresiva
 Cardiomiopatía
 Retinopatía severa
 Neuropatía periférica
 Neuropatía autonómica
 — Hipotensión postural
 — Cardíaca
 — Disfunción vesical
 — Disfunción gastrointestinal
 — Eyaculación retrógrada
 — Disfunción eréctil
 Desnutrición
 Trastornos psicológicos _____

cardiovasculares. Pensamos que no es posible aplicar las inferencias derivadas de las investigaciones en relación con la nefropatía en el diabético insulino-dependiente, a la evolución de la nefropatía en el diabético no insulino-dependiente, aún quedan múltiples aspectos por precisar en este campo (tabla 5).

Tabla 5. *Diferencias en el comportamiento de la nefropatía diabética, según el tipo de diabetes*

<u>DMID* (tipo I)</u>	<u>DMNID** (tipo II)</u>
<ul style="list-style-type: none"> — La proteinuria aparece tardíamente, entre los 8 y 10 años de la aparición de la DM — La proteinuria progresa rápidamente — La hipertensión arterial depende de la propia nefropatía — Mal pronóstico — El 40 % muere a los 10 años de aparecer la proteinuria — Mueren por insuficiencia renal crónica 	<ul style="list-style-type: none"> — Excreción precoz de proteínas urinarias (El 37 % al año de su primera presentación) — Proteinuria moderada 3 g/L en 24 horas — La hipertensión arterial es de origen esencial o asociada con otras entidades — Pronóstico relativamente bueno — Mueren por complicaciones cardiovasculares (accidentes vasculoencefálicos, infarto del miocardio)

* Diabetes meliitus insulino-dependiente. ** Diabetes meliitus no insulino-dependiente.

SUMMARY

Licea Puig, M.: *Clinical course of diabetic nephropathy: Review of the literature.*

Diabetic nephropathy together with retinopathy are two of the most important microangiopathic complications in the diabetic due to their prognosis. Poor metabolic control is probably the most important pathogenic factor. Microalbuminuria, increased glomerular filtrate and kidney plasma supply may be found in the early stages of the nephropathy, nevertheless, all these changes are reversible when optimal metabolic control is achieved. During the asymptomatic stage, intermittent albuminuria becomes persistent, renal function begins to deteriorate progressively, diabetic retinopathy and arterial hypertension occur and clinical course inevitably leads to terminal chronic kidney failure.

RÉSUMÉ

Licea Puig, M.: *Evolution clinique de la néphropathie diabétique. Révision bibliographique*

La néphropathie diabétique conjointement avec la rétinopathie constituent deux des complications microangiopathiques plus importantes chez le diabétique par son pronostic. Le contrôle métabolique mauvais est probablement le facteur pathogénique les plus important. Dans les étapes initiaux de la néphropathie on peut constater microalbuminurie, augmentation du filtrat glomérulaire et du flux plasmatique rénal, augmentation de la taille rénale; tous ces changements sont réversibles quand on atteint un contrôle métabolique optimal. Dans la période symptomatique l'albuminurie intermittente devient persistante, la fonction rénale commence à se détériorer progressivement, apparaît la rétinopathie diabétique, hypertension artérielle et le patient évolue vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

BIBLIOGRAFIA

1. *Puertas, L.*: Nefropatía diabética. Incidencia y terapéutica actual. *Rev Clin Esp* 165: 343, 1982.
2. *Pallardo, L. F.*: El riñón diabético. *Rev Clin Esp* 18: 205, 1970.
3. *Deckert, T. et al.*: Course of diabetic nephropathy. Factors related to development. *Acta Endocrinol (kbh)* 97 (Suppl 243): 14, 1981.
4. *Licea, M.*: Nefropatía diabética. *Diabetes '85. I Semana Diabetológica Ibero-Americana. Ciudad de La Habana, Cuba, 16-19 de septiembre de 1985.*
5. *Beyer, M. M.*: Diabetic Nephropathy Symposium on Juvenile Diabetes. *Pediat Clin North Am* 31: 635, 1984.
6. *Deckert, T. et al.*: Prognosis of diabetes with diabetes onset before age thirty-one. *Diabetologia* 14: 363, 1978.
7. *Castells, S. et al.*: Diabetes nephropathy: Early renal changes in adolescent insulin-dependent. *Diabetes Nephropathy* 3: 15, 1984.
8. *Suárez, R.; O. Mateo de Acosta*: Causas de muerte y hallazgos necrópsicos en diabéticos. *Cuad Endocrinol Metab (Cuba)* 2: 73, 1974.
9. *Licea, M.; F. Santana*: Nefropatía diabética. *En: Diabetes Mellitus: Algunos aspectos de interés (en prensa).*
10. *Mogensen, C. E.*: Renal function changes in diabetes. *Diabetes* 25: 872, 1976.
11. *Kussman, M. J. et al.*: Clinical course of diabetic nephropathy. *Diabetes* 23: 357, 1981.
12. *Friedman, E. D.*: Diabetic nephropathy: Strategies in prevention management (nephrology forum). *Kidney Int* 21: 780, 1982.
13. *Mogensen, C. E.*: Progression of nephropathy in longterm diabetic with proteinuria and effect of initial antihypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 36: 383, 1976.
14. *Ditzel, J.; K. Junker*: Abnormal glomerular filtration rate, renal plasma flow and renal protein excretion in recent and short-term diabetes. *Br Med J* 2: 13, 1972.
15. *Mogensen, C. E.*: Glomerular filtration rate and renal plasma flow in longterm juvenile diabetics without proteinuria. *Br Med J* 4: 257, 1972.
16. -----: Kidney function and glomerular permeability to macromolecular in early juvenile diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 28: 79, 1971.
17. *Mogensen, C. E. et al.*: Functional and morphological renal manifestations in diabetes mellitus. *Diabetologia* 21: 89, 1981.
18. *Mogensen, C. E.; M. J. F. Anderson*: Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes* 22: 706, 1973.
19. *Más, J.; M. Licea; R. Güell*: Glomerulopatía en el niño diabético. *Cuad Endocrinol Metab (Cuba)* 2: 96, 1975.
20. *Brenner, B. M. et al.*: Mechanism of glomerular ultrafiltration. *N Engl J Med* 297: 148, 1977.
21. *Christiansen, J. S. et al.*: Kidney function and size in diabetics before and during initial insulin treatment. *Kidney Int* 21: 683, 1982.

22. *Kroustrup, J. P.; H. J. G. Gundersen; R. Osterby:* Glomerular size and structure in diabetes mellitus. III. Early enlargement of the capillary surface. *Diabetologia* 13: 207, 1977.
23. *Mogensen, C. E.; M. J. F. Andersen:* Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenile diabetes: normalization by insulin treatment. *Diabetologia* 11: 221, 1975.
24. *Wajchenberg, B. L. et al.:* The natural history of diabetic nephropathy in type I diabetes and the role of metabolic control in its prevention, reversibility and clinical course. *Acta Diabetol Lat* 20: 1, 1983.
25. *Cristiansen, J. S. et al.:* The effect on intravenous insulin infusion on kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 20: 199, 1981.
26. *Defronso, R. A. et al.:* The defect of insulin on renal handling of sodium, potassium and phosphate in man. *J Clin Invest* 55: 845, 1975.
27. *Elrick, H. et al.:* Effects of glucagon on renal function in man. *J Clin Endocrinol Metab* 18: 813, 1958.
28. -----: Further studies on the renal action of glucagon. *J Clin Endocrinol Metab* 19: 1274, 1959.
29. *Levy, M.:* The effect of glucagon glomerular filtration rate in dogs during reduction of renal blood flow. *Can J Physiol Pharmacol* 53: 660, 1975.
30. *Parving, H. H. et al.:* The effect of short-term glucagon infusion on kidney function in normal man. *Diabetologia* 13: 323, 1977.
31. : The effect of glucagon infusion in short-term insulin-dependent juvenile diabetics. *Diabetologia* 19: 350, 1980.
32. *Hayford, J. T. et al.:* Integrated concentration of growth hormone in juvenile onset diabetes. *Diabetes* 29: 391, 1980.
33. *Hansen, A. P.:* Normalization of growth hyperresponse to exercise in juvenile diabetics after normalization of blood sugar. *J Clin Invest* 50: 1806, 1971.
34. : Serum growth hormone patterns in juvenile diabetes. *Dan Med Bull (Suppl)* 19:1, 1972.
35. *AperJing, M. A.:* The contribution of hyperglycemic hormones to the pathogenesis of diabetes. *Am J Dis Child* 131: 1145, 1977.
36. *Osterby, R. et al.:* Growth hormone enhances basement membrane thickening in experimental diabetes. A preliminary report. *Diabetologia* 15: 487, 1978.
37. *Mogensen, C. E.; M. J. Andersen:* Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes* 22: 706, 1973.
38. *Christiansen, J. J.:* Plasma norepinephrine in untreated diabetics, during fasting and after insulin administration. *Diabetes* 23: 1, 1974.
39. *Christelieb, A. R. et al.:* Plasma renin activity and blood volume in uncontrolled diabetes. *Diabetes* 24: 190, 1975.
40. *Christelieb, A. R.:* Renin, angiotensin and norepinephrine in alloxan diabetes. *Diabetes* 23: 962, 1974.
41. *Johson, M.; A. H. Reece; H. E. Harrison:* An imbalance in arachidonic acid metabolism in diabetes. *Advanc Prostaglandin Res* 8: 1283, 1980.
42. *Osterby, R.; K. Seyerhasen; H. J. G. Gundersen:* Rapid increase in filtration surface and basement membrane material in acute diabetes. *Diabetologia* 15: 259, 1978.
43. *Christelieb, A. R. et al.:* Vascular reactivity to angiotensin II and to norepinephrine in diabetic subject. *Diabetes* 25: 268, 1976.
44. *Mogensen, C. E.:* Kidney function and glomerular permeability macromolecules in early juvenile diabetes. *Sean J Clin Lab Invest* 28: 70, 1971.
45. *Watkins, R. J.:* ABC of diabetes. Nephropathy. *Br Med* 285: 627, 1982.
46. *Osterby, R.; H. J. G. Gundersen:* Glomerular size and structure in diabetes mellitus. *Diabetologia* 11: 225, 1975.
47. *Maver, S. M. et al.:* Studies of the rate of regression of the glomerular lesions in diabetic rats treated with pancreatic islet transplantation. *Diabetes* 24: 280, 1985.
48. *Christiansen, J. et al.:* Rapid changes in kidney function. Factors influencing kidney function in diabetics and normal man. *Acta Endocrinol (Kbh) (Suppl 242)* 97: 11, 1981.
49. *Wetberg, N. C.; A. P. Michael:* Human glomerular basement membrane. Clinical comparison in diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 194: 39, 1973.

50. *Seyerhansen, K.*: Renal hypertrophy in streptozotocin diabetic rats. *Clin Sel Mol Med* 51: 551, 1976.
51. *Viberti, G. C. et al.*: Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and B₂-microglobulin in insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 300: 638, 1979.
52. : Proteinuria in diabetes mellitus. Role of spontaneous and experimental variation of glycemia. *Kidney Int* 21: 714, 1982.
53. : Beta-2-microglobulinemia: a sensitive index of diminishing renal function in diabetics. *Br Med J* 282: 95, 1981.
54. *Davis, A. G. et al.*: Urinary albumin excretion in diabetics. *Lancet* 1: 436, 1985.
55. *Ciavarella, A. et al.*: Effect of long-term-near normoglycemia on progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 11: 3, 1975.
56. *Mogensen, C. E.; E. Vittinghus*: Urinary albumin excretion during exercises in juvenile diabetes. A provocation test for early abnormalities. *Scand J Clin Invest* 35: 295 1975.
57. *Viberti, G. C. et al.*: Increase glomerular permeability to albumin induced by exercises in diabetic subjects. *Diabetologia* 14: 293, 1978.
58. : Proteinuria and diabetic control in insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Kbh) (Suppl 242)* 97: 59, 1981.
59. *Vittinghus, E.; C. E. Mogensen*: Albumin excretion physical exercises in diabetics on the effect of insulin treatment and of the renal haemodynamic response. *Acta Endocrinol (Kbh) (Suppl 242)* 97: 61, 1981.
60. *Mogensen, C. E.*: Urinary albumin excretion in early and long-term-juvenile diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 28: 183, 1971.
61. *Farr, M. et al.*: Lysozymuria in diabetes. *Br Med J* 1: 624, 1976.
62. *Osterby, R.*: Early phases in the development of diabetic glomerulopathy. A quantitative electron microscopy study. *Acta Med Scand (Suppl 574)* 200: 1, 1975.
63. *Mauer, S. M.; M. W. Steffes; D. M. Brown*: The kidney in diabetes. *Am J Med* 70: 603, 1981.
64. *Mauer, S. M. et al.*: Spontaneous immunoglobulin and complement deposition in glomeruli in diabetic rats. *Lab Invest* 27: 488, 1972.
65. *Mauer, S. M.*: Immunopathology of renal extracellular membranes in kidney in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 25: 709, 1976.
66. *Spiro, R. G.; M. G. Spiro*: Effect of diabetic on the biosynthesis of the renal glomerular basement membrane. *Diabetes* 20: 641, 1971.
67. *Licea, M.; O. Mateo de Acosta*: Diagnóstico y prevención de la enfermedad renal en el diabético. *Medicina Integral* (en prensa).
68. *Mateo de Acosta, O.*: Nefropatía diabética. *En: Diabetes Mellitus*. La Habana, Ed. Ciencia y Técnica, 1971. P. 449.
69. *Anderson, A. R.*: Prognosis for juvenile diabetics with nephropathy and failing renal function. *Act Med Scand* 203: 131, 1971.
70. *Knoles, H. C., Jr.*: Magnitude of the renal failure problem in diabetic patients. *Kidney Int (Suppl 1)* 6: 52, 1974.
71. *Deckert, T.; J. E. Poulsen*: Diabetic nephropathy: fault or destiny? *Diabetologia* 21: 178, 1981.
72. *Jones, R. H.*: Progression of diabetic nephropathy. *Lancet* 1: 1105, 1979.
73. *Comply, C.; F. Shapire*: End stage of diabetic nephropathy: Dialysis and treatment. *In: Bredoff, B. H.; S. S. Bleichere*: Diabetes mellitus and obesity. Baltimore, Ed. Williams and Wilkins, 1982, P. 671.
74. *Licea, M.*: Estudio de las lesiones vasculares del diabético. Tesis de Grado. Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo. La Habana, Cuba, 1975.
75. : Iatrogenia y diabetes mellitus. *Act Endocr (Cuba)* 6: 18, 1982.
76. *Licea, M. y otros*: Hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Rev Cub Med* 16: 311, 1977.
77. *Licea, M.; J. Lang*: Hipertensión arterial y diabetes mellitus. *En: Diabetes Mellitus: Algunos aspectos de interés* (en prensa).

n.c M.
ENERO, 1987

78. *Ucea, M.; A. Márquez:* Retinopatía diabética. Act Endocr (Cuba) 1: 23, 1977.
79. *Friedman, E. A.:* Renal consequences of diabetes. In: Bredoff, B. N.; S. J. Bleicher: Diabetes mellitus and obesity. Baltimore, Ed. Williams and Wilkins, 1982. P. 664.
80. *Ucea, M.:* Neuropatía diabética visceral. Act Endocr (Cuba) 6: 18, 1982.
81. *Fabre. J. et al.:* The kidney in maturity onset of diabetes mellitus: A clinical study of 150 patients. Kidney Int 21: 730, 1982.

Recibido: 1 de abril de 1986. Aprobado: 17 de abril de 1986.

Dr. *Manuel Ucea Puig.* Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y C, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.