

Nefropatía diabética

Diabetic nephropathy

Lina María Serna Higuaita¹, Nicolás Pineda Trujillo², Ana María García Cepero³, Marcelo Aguirre Caicedo⁴, Juan Manuel Alfaro Velásquez⁵, Vital Balthazar González⁵, Juan José Vanegas⁶

RESUMEN

La Nefropatía diabética es una de las más graves complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, se presenta cinco a diez años después del inicio de la enfermedad y es consecuencia de la asociación de factores tales como mal control glicémico, dislipidemia, consumo de cigarrillo, hipertensión arterial, etc; sin embargo, algunos pacientes, independientemente de presentar estos factores o no, sufrirán esta complicación. Existe evidencia en la literatura de que varios mecanismos hereditarios pueden estar implicados y numerosos genes han sido propuestos como candidatos a ser generadores de mayor susceptibilidad a Nefropatía diabética; lo que abre puertas para varias opciones de tratamiento como terapia génica. Este documento tiene como propósito hacer una revisión sobre esta patología, dada su importancia por la alta morbilidad y mortalidad en la población diabética. Hablaremos sobre su epidemiología, clínica, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, con un mayor énfasis en los aspectos genéticos, área en la que se han abierto puertas para el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento.

Palabras clave: Nefropatías diabéticas, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Diabetic nephropathy, is the most serious chronic complication of diabetes mellitus, appearing within five to ten years after the beginning of the disease. It is the consequence of the association of factors such as bad glycemic control, tobacco smoking, dyslipidemia, arterial hypertension, etc; nevertheless, some patients will develop such complication, regardless of whether or not they have these risk factors.. There is literature evidence supporting some mechanisms of hereditary type can be implied and numerous genes have been proposed like candidates to generate greater susceptibility to diabetic nephropathy; what opens doors for different options from treatment, like genic therapy. the following document is prepared with the purpose of conducting a review on the entity, due to its importance by the high morbidity and mortality which it entails in the diabetic population. We will speak about its epidemiology, clinic, physiopathology, diagnosis and treatment, with a greater emphasis in the genetic issues, area where doors have been opened for the development of new treatment.

Key words: diabetic nephropathies, diabetes mellitus.

¹ MD. Residente de Pediatría, Universidad Pontificia Bolivariana.

² MSc, PhD, Grupo de Mapeo Genético, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría y Puericultura, Universidad de Antioquia

³ Msc, PhD, Laboratorio de Proteómica, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana.

⁴ MD. Internista, Universidad de Caldas, residente Nefrología. Universidad Pontificia Bolivariana.

⁵ MD. Endocrinólogo pediatra. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

⁶ MD. Nefrólogo Infantil. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Universidad de Antioquia, Departamento de Pediatría y Puericultura.

Correspondencia: Lina María Serna Higuaita. Correo electrónico: linaserna77@hotmail.com

Fecha de recibido: noviembre 28 de 2008

Fecha de aprobado: febrero 16 de 2009

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica que afecta uno de cada 400 a 600 niños y adolescentes, se constituye en la forma predominante de diabetes en la población joven^{1,2}. Su prevalencia en Estados Unidos es de aproximadamente 0.5-2 por 1000 habitantes³. En la última década se ha reportado un aumento en la incidencia de esta enfermedad, especialmente en niños y lo que expone a un número mayor de pacientes a sufrir diabetes en edades más tempranas, con el riesgo de desarrollar las complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares (Nefropatía, Neuropatía y Retinopatía diabética).

La Nefropatía diabética es considerada la más grave complicación de la diabetes mellitus, ya que lleva a un aumento en su morbilidad y mortalidad^{5,6}. De la totalidad de pacientes con DM1, entre 20 y 50% tiene la probabilidad de desarrollar Nefropatía diabética, con riesgo de llegar a insuficiencia renal terminal con necesidad de diálisis y trasplante renal. De esta manera, se ha observado que cerca del 40% de los casos nuevos de insuficiencia renal terminal, está representado por casos secundarios a esta patología⁷⁻¹⁰

Es conocido que las complicaciones de DM1 llegan a ser evidentes sólo después de 5 a 10 años de evolución; sin embargo, es usual que la Nefropatía diabética se desarrolle antes de los 20 años de edad e, incluso, cambios tempranos renales pueden verse desde la niñez y la adolescencia¹¹⁻¹³. De esta manera, este documento quiere hacer una revisión sobre la Nefropatía diabética para mostrar sus aspectos básicos en relación con su clasificación, fisiopatología, factores de riesgo, epidemiología, diagnóstico y tratamiento, además de resaltar los hallazgos más recientes de la genética de esta enfermedad, así como en los aspectos ya descritos, con el objetivo de actualizar los conocimientos del tema que lleve a establecer mejores estrategias de prevención temprana, control de factores de riesgo, tamizaje y tratamiento y como una herramienta de consulta útil para el personal del área de la salud.

CLASIFICACIÓN

La clasificación más utilizada para la Nefropatía diabética es la de Mongensen, que se basa en hallazgos de laboratorio, clínicos y microscópicos¹⁴: (Figura 1)

Estadio 1 - Hiperfiltración y Renomegalia

En este estadio el único hallazgo es el aumento del tamaño renal e hiperfiltración, pues, se encuentra una tasa de filtración glomerular un 140% de lo normal; no hay excreción urinaria de albúmina y la presión arterial es normal.

Estadio 2 - Lesiones glomerulares tempranas

Se presenta de dos a cinco años después del diagnóstico y es similar al estadio uno, excepto en los hallazgos encontrados en la biopsia renal, en la que hay engrosamiento de la membrana basal y áreas de expansión mesangial; la tasa de filtración glomerular puede estar normal o aumentada.

Estadio 3 - Nefropatía diabética incipiente

Se caracteriza por el inicio de la microalbuminuria (definida como una excreción de albúmina en orina de 30-300 µg/24horas o 20-200 µg/min). Generalmente, ocurre de diez a quince años después del diagnóstico de diabetes mellitus tipo uno; la tasa de filtración glomerular está conservada y la presión arterial es normal.

Estadio 4 - Nefropatía clínica

Aproximadamente un 30% a 40% de los pacientes llega a este estadio. Es caracterizado por proteinuria, severa hipertensión arterial y disminución acelerada de la tasa de filtración glomerular, la cual, sin intervención clínica, disminuye a 1cm/min/mes. La presión arterial incrementa a medida que declina la tasa de filtración glomerular.

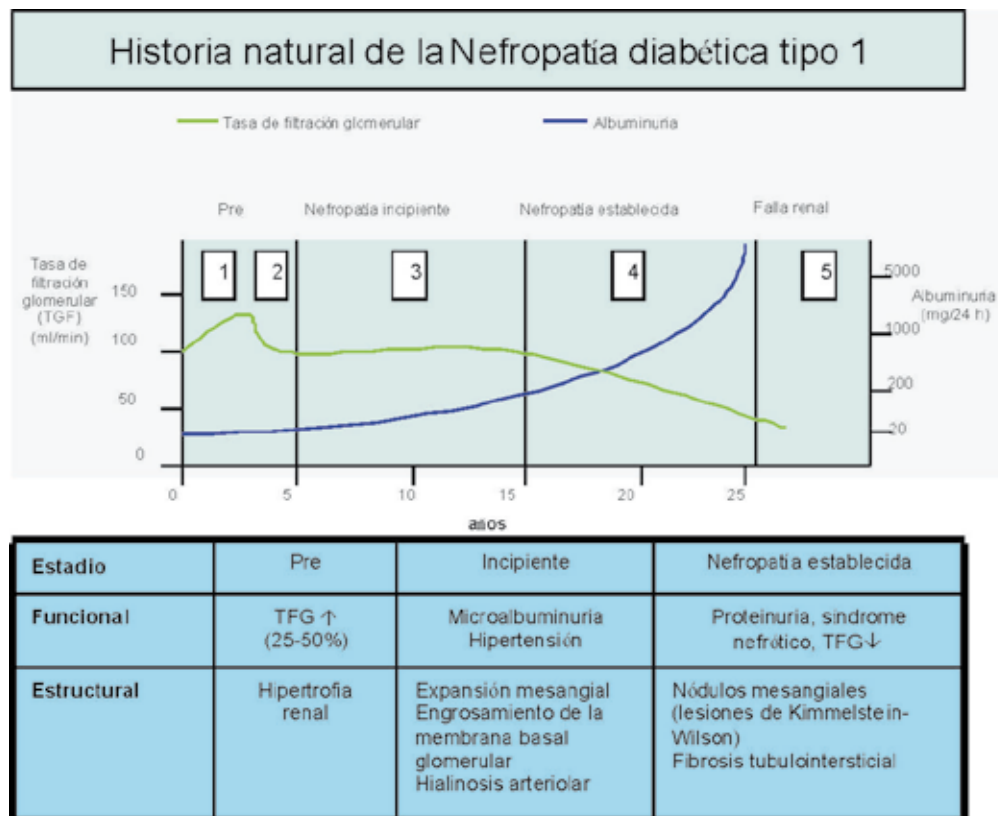


Figura 1. Historia Natural de la Nefropatía Diabética tipo 1. (Modificada de Comprehensive clinical nephrology. Second edition. 2003. Richard Johnson, John Feehally)

Estadio 5 - Falla renal terminal

Se presenta en 35% de los diabéticos tipo 1; generalmente, luego de 20-30 años de evolución de su enfermedad. En este estadio hay necesidad de diálisis y trasplante renal.

La historia natural de la Nefropatía diabética se encuentra esquematizada en la Figura 1.

FISIOPATOLOGÍA

Las primeras alteraciones encontradas en los pacientes con Nefropatía diabética son microalbuminuria e hiperfiltración glomerular, lo que implica engrosamiento de la membrana basal glomerular, hipertrofia tubular y expansión de la matriz mesangial, posiblemente como

mecanismo compensatorio para prevenir la pérdida urinaria de agua y electrolitos, sobrecarga que generará daño glomerular¹³; lo que, a su vez, disminuye el área de filtración glomerular con pérdida progresiva de la función renal. Por último, se observa glomeruloesclerosis y enfermedad renal terminal^{7,15-17}. Estos cambios renales son secundarios a la hiperglicemia¹⁶ que activa diferentes vías metabólicas, hemodinámicas y hormonales que producen en última instancia daño renal¹⁸.

Entre las vías bioquímicas activadas, se encuentran la acumulación de polirol, formación de productos finales de la glicosilación avanzada¹⁹, activación de proteinkinasa C (PKC), sobreexpresión de factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y aumento de la

expresión de la COX2. A continuación, se ampliarán algunos conceptos relacionados con estas vías.

1. Acumulación de poliol. En presencia de hiperglicemia la aldolasa reductasa reducirá el sorbitol, que es oxidado a fructosa. Este proceso utiliza el cofactor NADPH, molécula fundamental para regenerar el antioxidante "glutación reducido". Cuando se consume este cofactor NADPH, la regeneración de dicho antioxidante se disminuye y las células se tornan vulnerables al estrés oxidativo²⁰.
2. Los productos finales de la glicosilación interactúan con diferentes proteínas y receptores. Esto genera estrés oxidativo y una mayor actividad pro-inflamatoria y disfunción endotelial²¹. Los productos mencionados aumentan la permeabilidad vascular, incrementan la síntesis de colágeno en la membrana basal y matriz mesangial y la secreción de factores de crecimiento, lo que conduce a hipertrofia glomerular y glomeruloesclerosis. Por otro lado, limitan la vasodilatación ya que interfieren con la acción de los relajantes derivados del endotelio²². Estudios en animales concluyen que el uso de inhibidores de los productos finales de la glicosilación puede disminuir la sobreexpresión de colágeno tipo IV, laminina, factor de crecimiento endotelial y factor de crecimiento plaquetario. Por tal razón, se reduce la proliferación glomerular y la permeabilidad capilar. Sin embargo, aún hay pocos estudios²⁰.
3. Otra de las vías bioquímicas activadas es el aumento de la síntesis de diacilglicerol, que activa la producción de proteinkinasa C (PKC) y estimula la producción de óxido nítrico dentro del mesangio. Además, genera vasodilatación glomerular. La PKC aumenta la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que es un potente estimulador de la angiogénesis. Estudios en los que se ha utilizado el péptido endostatina, un inhibidor de VEGF, han encontrado disminución de

las alteraciones renales en los estadios tempranos de Nefropatía diabética^{16,20}.

4. El factor de crecimiento transformante β (TGF- β), que es de crecimiento profibrótico involucrado en la expansión de la matriz mesangial y en la hipertrofia renal. Estudios en pacientes con diabetes tipo dos, en los que se utilizan anticuerpos neutralizantes contra TGF- β se observa que hay retardo en la atrofia renal, en la expansión mesangial y en el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con diabetes tipo 2¹⁶.
5. Entre las vías hemodinámicas activadas encontramos la acción de varias hormonas, incluyendo la expresión de prostaglandinas vasodilatadoras y del sistema renina angiotensina. Este último produce vasoconstricción de la arteriola eferente, aumento de la presión intraglomerular y cambios en la matriz mesangial, como mayor proliferación celular y aumento del colágeno tipo uno y cuatro, laminina, fibronectina, TGF- β , entre otros, lo que, finalmente, genera esclerosis renal y cambio irreversible vistos en Nefropatía diabética^{10,23}. La angiotensina II también se ha involucrado en el daño observado en los podocitos, que son células epiteliales especiales ubicadas en el glomérulo renal y que tienen como objetivo el mantenimiento de la barrera funcional hemodinámica. En la Nefropatía diabética se ha observado que el número de podocitos está reducido, posiblemente, por la pérdida urinaria de proteínas en el glomérulo de estos pacientes. Estudios realizados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina infieren que su utilización previene la pérdida de estos podocitos¹⁶.

Hay estudios que reportan un aumento de la expresión de ARNm del colágeno tipo VIII en los pacientes con Nefropatía diabética. Estos estudios sugieren que este colágeno está involucrado en la patología. Su expresión es estimulada por la angiotensina II y TGF-1, que son los principales efectores de la Nefropatía diabética¹⁵. Por otro lado, el promotor del

gen *COL8A1* tiene elementos reguladores específicos sensibles a la glucosa, lo que puede explicar, en parte, su inducción génica¹⁵. Sin embargo, se requieren más estudios para identificar factores involucrados en la expresión de colágeno tipo VIII y Nefropatía.

Evidencia reciente sugiere que los mecanismos inflamatorios juegan un papel importante en la patogénesis de la Nefropatía diabética¹⁶. En pacientes con esta patología, hay reportes en los que se encuentra acumulación de células T en el aparato yuxtaglomerular. Lo anteriormente expresado puede estar correlacionado con las modificaciones halladas en la superficie de filtración glomerular y en la tasa de excreción de albúmina. Además, se observa aumento de la expresión de moléculas de adhesión intercelular tipo uno (ICAM-1) en las células mesangiales, epiteliales y endoteliales renales, que activan la migración de células T. También se ha encontrado en estos pacientes niveles elevados de IL-18, IL-8 y TNF- α , citoquinas asociadas con la destrucción de las células B. Por otro lado, la secreción de IFN- γ por las células T, puede iniciar mayor inflamación y estrés oxidativo dentro del tejido renal²⁰. Estudios en ratas sugieren un papel relevante del factor de necrosis tumoral (TNF) ya que la pentoxifilina, un inhibidor del factor de necrosis tumoral, reduce la proteinuria¹.

Se puede decir que la inducción de moléculas, tanto profibróticas como proinflamatorias, son causantes de las alteraciones renales y estructurales de los pacientes con Nefropatía diabética¹⁶.

FACTORES DE RIESGO

A través de los años se han encontrado algunos factores de riesgo para la progresión a Nefropatía diabética. Los más significativos se describen a continuación:

Control glicémico

El mal control glicémico es uno de los factores más importantes. Una hemoglobina glicosilada

(HbA1c) >7.5% aumentará la probabilidad de sufrir Nefropatía diabética en forma significativa y una HbA1c >8.1 aumenta tres veces el riesgo de Nefropatía²⁴. Algunos estudios realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo uno, comparando tratamiento intensivo con insulina versus tratamiento convencional, reportan que una pequeña disminución de la HbA1c es suficiente para encontrar mejoría en el engrosamiento de la membrana basal glomerular y expansión de la matriz mesangial²⁵. De igual manera, en el estudio DCCT (*The Diabetes Control and Complications Trial*), se halló disminución de la microalbuminuria de 34% a 15%, luego de un año de tratamiento con terapia intensiva⁵.

Hipertensión arterial

La prevalencia de hipertensión arterial es mayor en pacientes con diabetes tipo 1 y²⁶. No sólo se asocia con enfermedad renal sino con dislipidemia, obesidad, y alteraciones vasculares, lo que empeora el pronóstico de estos pacientes. Por este motivo la toma de presión arterial y el monitoreo de presión arterial en 24 horas, en pacientes con otros factores de riesgo para Nefropatía, que detecta cambios tempranos en el ritmo sistólico y diastólico como el incremento de la presión arterial diastólica nocturna), debe hacer parte del examen físico para estos pacientes^{25,27}.

La hipertensión arterial (>percentil 95 según talla y edad), acelera las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes y está asociada con una alta incidencia de microalbuminuria y predisposición a Nefropatía²⁸. Varios estudios han observado mayor regresión de la microalbuminuria con una presión arterial sistólica baja ya que ésta atenúa el estrés capilar y permite recuperar la integridad glomerular²⁹. Estudios reportan que Usar antihipertensivos tipo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, hidroclorotiazida, entre otras, en pacientes diabéticos tipo uno con microalbuminuria, reduce la tasa de excreción de albúmina y retarda la progresión a insuficiencia renal²⁶.

Hasta la fecha no es claro si la presión arterial precede el inicio de la microalbuminuria o si la enfermedad renal conlleva aumento de la presión arterial. Estudios recientes sugieren que la microalbuminuria y la elevación de la presión arterial son manifestaciones concomitantes de una enfermedad común y que pueden activarse una a la otra²⁷. Por todos estos motivos, un control adecuado de la presión arterial puede retardar la progresión a Nefropatía diabética²⁴.

Fumar

Este es un factor determinante, ya que la frecuencia de microalbuminuria en fumadores aumenta de manera notable y en forma exagerada, si se compara con la frecuencia de los no fumadores^{17,29,30}.

Edad de inicio de la diabetes

La edad de inicio de la diabetes afecta también el riesgo de complicaciones. Los pacientes diagnosticados a una edad muy joven (<5 años), o en la etapa postpuberal (>14 años), tienen menos riesgo de desarrollar complicaciones (Nefropatía, Retinopatía y Neuropatía) que los diagnosticados entre los 5-14 años de edad. Dicho en otras palabras, los pacientes que son diagnosticados con diabetes a edades muy tempranas, requerirán mayor tiempo de evolución de su enfermedad para sufrir Nefropatía^{27,31}. Aún no es claro cuál es la causa de estos hallazgos y una explicación posible es que los pacientes diagnosticados en edad temprana tendrán un mejor control de su diabetes. Otra explicación es que puede existir un mecanismo de protección genético que no se ha conocido todavía^{3,32,33}. Sin embargo, esto no significa que haya una protección a la hiperglicemia en el periodo de la adolescencia, pues, por el contrario, la adolescencia acelera las complicaciones microvasculares de la diabetes²². El estudio Oxford, que evaluó longitudinalmente 514 niños con diabetes tipo 1 por más de 4.5 años, encontró un riesgo acumulado de desarrollar microalbuminuria luego de 11 años de evolución de 40%; pero pacientes diagnosticados con diabetes antes de la pubertad tienen un periodo silente seguido por

un más rápido desarrollo de microalbuminuria durante la pubertad. Estos hallazgos han sido confirmados por otros investigadores y la pubertad se considera ahora otro factor de riesgo para desarrollar microalbuminuria²⁷.

GENÉTICA

Como se expuso anteriormente, el riesgo de sufrir Nefropatía incrementa con la duración de la enfermedad y el pobre control de la glicemia³⁴. Sin embargo, varios pacientes con un pobre control glicémico u otros factores de riesgo no desarrollan ninguna complicación en su vida, mientras que otros, independientemente de su buen control metabólico, tendrán complicaciones severas.

Otros estudios sugieren que mecanismos patogénicos familiares pueden estar implicados en las complicaciones diabéticas^{3,31}. En un estudio realizado en New York, en 4.389 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, se observó que la presencia de diabetes tipo 2 en un familiar aumenta el riesgo de desarrollar diabetes. También hay una fuerte concordancia en gemelos con diabetes y el riesgo de sufrir Nefropatía es mayor si existe un hermano afectado con esta enfermedad^{3,19,35}.

Por otro lado, reportes epidemiológicos, dicen que la incidencia de Nefropatía alcanza un pico durante los primeros 15-20 años de edad y luego de esto su riesgo disminuye^{7,35}.

Numerosos genes han sido propuestos como candidatos de susceptibilidad a Nefropatía diabética, pero hasta la fecha no han sido identificados variantes mayores involucradas en esta susceptibilidad^{7,36}. A través de un "genome scan" realizado en una población del diabéticos de Finlandia en 83 pares de hermanos con diabetes mellitus tipo 1, pero discordante para Nefropatía, se encontró un locus en 3q sugestivo de ligamiento para susceptibilidad. Esta conclusión ha sido corroborada en cuatro estudios independientes adicionales³⁵.

Estudios de ligamiento han encontrado loci adicionales ubicados en los cromosomas 7q21.3,

10p15.3, 14q23.1, 18q22.3³⁷. El factor nuclear hepático 4 α (HNF4 α) es de transcripción para la expresión génica de un amplio rango de enzimas metabólicas, incluyendo el metabolismo de la glucosa. Existe evidencia de que su disfunción puede generar diabetes tipo dos {Niehof, 2008 #9}. En un estudio realizado en ratones con Nefropatía diabética y en biopsias renales de pacientes con esta patología, se encontró una reducción de la expresión de este gen. Además, se identificó un gen blanco para este factor de transcripción que se denomina TRPC1. El gen que codifica este TRPC1 se ubica en la región 3q22-24, que, en estudios anteriores, ha mostrado ligamiento a susceptibilidad a Nefropatía diabética⁹. El TRPC1 codifica un canal de calcio no dependiente de voltaje, que se encuentra en las células mesangiales y contribuyen a su función contráctil. El deterioro de estos canales puede contribuir a los cambios hemodinámicos hallados en los pacientes con Nefropatía diabética⁹.

El gen *VEGFA*, localizado en el locus 6p21.3, es otro de los genes candidatos para susceptibilidad, por causa de su aumento en la expresión en los podocitos glomerulares en la fase temprana de la enfermedad renal glomerular. Este gen está formado por 8 exones y hasta la fecha se han reportado 15 variantes genéticas.³⁸ En un estudio de casos y controles, hecho en una población irlandesa, en el que se evaluó el *VEGFA* en un total de 943 pacientes con y sin Nefropatía, encontraron un incremento significativo del alelo *VEGF-1449T* en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y Nefropatía diabética, lo que sugiere que portar este alelo aumenta riesgo de desarrollar esta enfermedad, al menos en esta población específica³⁹.

La hipertensión es otro rasgo heredable que es conocido como factor de riesgo para Nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y ha sido propuesto que los genes que predisponen a la hipertensión puedan también ser factores de riesgo para la progresión de microalbuminuria. Genes candidatos, tales como la ECA y los polimorfismos en él, pueden estar implicados como factores de riesgo, pero no hay

conclusiones claras aún de su participación en la Nefropatía¹⁶.

También hay evidencia que demuestra que el alelo HLA DRB1*04 tiene un efecto protector para la Nefropatía. Sin embargo, se requieren más estudios que lo confirmen¹.

Otro gen candidato para Nefropatía diabética es el factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1) ya que induce hipertrofia renal y acumulación de la matriz extracelular. El gen que codifica esta citoquina está localizado en el locus 19q13.1 y se ha encontrado que sus niveles de mRNA están incrementados en los pacientes con Nefropatía diabética³⁹.

DIAGNÓSTICO

Desde 1980 la microalbuminuria ha sido establecida como el marcador más temprano de enfermedad renal en diabetes³⁴, ya que un incremento en la tasa de excreción de albúmina a rangos microalbuminémicos en forma persistente, identifica pacientes con un riesgo de progresión a daño renal y está asociado con lesiones renales^{11,40}.

La microalbuminuria se define con los siguientes parámetros:

- Tasa de excreción de albúmina entre 20-200 ug/min.
- Tasa de excreción de albúmina entre 30-300 mg/24 horas.
- Relación de albumina/creatinina de 2.5-25mg/mmol en hombres o 3.5-25 mg/mmol en mujeres¹¹.

Un resultado anormal en la prueba de microalbuminuria debe confirmarse en dos de tres muestras recolectadas en un período de tres a seis meses. Sobre todo, por la conocida variación interdiaria de la microalbuminuria⁴¹.

La Nefropatía diabética es una entidad que aumenta con el paso del tiempo, por este motivo debemos hacer énfasis en buscar factores de riesgo para esta complicación y estimar la

Tabla 1. Genes candidatos para susceptibilidad a Nefropatía diabética¹⁶

SÍMBOLO	NOMBRE	LOCUS	OBSERVACIONES
SLC12A3	Miembro de la familia de transportador de solutos (Na/Cl) 12	16q13	Codifica un co-transportador de Sodio y Cloro sensible a tiazidas. Ubicado en el túbulo contorneado distal.
ELMO1	Engolfamiento y Motilidad celular 1	7p14.1	Contribuye a la lesión glomerular a través de la desregulación del metabolismo de la matriz extracelular y reducción de las propiedades de su adhesión.
ICAM -1	Molécula de adhesión intracelular	19p13	Su expresión está incrementada en los pacientes con Nefropatía.
VEFG	Factor de crecimiento endotelial.	6p12	La terapia anti VEGF reduce la hiperfiltración.
MBL12	Lectina unida a manosa	10q11.2-q21	Activa el complemento y puede contribuir a la progresión de la Nefropatía.
SUMO4	Modificador 4 tipo de ubiquitinas pequeñas	6q25	Es principalmente expresado en riñones y el sistema inmune.
TFN- α	Factor de necrosis tumoral α	6p21.3	Sus niveles de expresión correlacionan con obesidad e hiperinsulinemia.
TGF- β	Factor de crecimiento transformante β	19q13.1	El ARNm y las proteínas de TGF- β (incluido ARNm del receptor TGF- β) han sido identificados en células glomerulares de roedores.
MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos-1	17q11.2-q12	Es producido como respuesta a estímulo pro-inflamatorio y a niveles altos de glucosa en células mesangiales.

probabilidad de su presencia en cada paciente. La prevalencia de la microalbuminuria en niños con diabetes mellitus tipo 1 es aproximadamente del 4 al 20% pero esto depende, como se dijo anteriormente, de factores tales como edad, control glicémico, duración de la diabetes y otros factores. Su ocurrencia es poco común antes de la pubertad y su prevalencia es baja cuando la duración de la diabetes es menor de 5 años²⁸. La Asociación Americana de Diabetes recomienda realizar el tamizaje de microalbuminuria luego de un periodo de evolución de cinco años del diagnóstico y después de dos años en niños diagnosticados en etapa puberal. Posteriormente, si la microalbuminuria es normal, debe realizarse

anualmente^{17,41,42}. Hay estudios que reportan una prevalencia de hasta de 18%, especialmente en pacientes con pobre control glicémico e hipertensión⁴³.

Sin embargo, en niños y adolescentes, la microalbuminuria no progresa de manera inexorable a proteinuria franca o Nefropatía. Hay evidencia de que la microalbuminuria puede ser no progresiva o, incluso, transitoria^{27, 29}. Algunos estudios sugieren que de los pacientes con microalbuminuria el 30% progresará a macroalbuminuria, 30% permanecerá en este rango y 30% revertirá a normoalbuminuria⁴⁴. Otro estudio de seguimiento a ocho años,

reportó una regresión de la microalbuminuria en un 58%^{17, 28,45}. Algunos factores asociados con esta regresión son bajos niveles de hemoglobina glicosilada, presión arterial sistólica baja y bajo niveles de colesterol y triglicéridos¹⁷.

La tasa de filtración glomerular >125 ml/min/1.73 m² es otro factor que está asociado con mayor riesgo de microalbuminuria y su medición en la pubertad nos ayuda a detectar hiperfiltración temprana y a comenzar un control más estricto⁴⁶. Este examen, más la creatinina, deben ser solicitados anualmente, al margen del nivel de albuminuria⁴¹.

TRATAMIENTO

Medidas no farmacológicas

El riesgo de desarrollar Nefropatía diabética puede disminuirse con un buen control glicémico⁴⁷. Los niños y adolescentes con diagnóstico de diabetes, deben alcanzar niveles de hemoglobina glicosilada <7% en ausencia de hipoglicemia^{11,41}, objetivo difícil de alcanzar en esta población^{43,48}. El DCCT, estudio multicéntrico que incluyó 1.441 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, en el que se demostró que el tratamiento intensivo de la diabetes mejoraba la microalbuminuria. Halló que el 54% de la población adolescente presentaba niveles de hemoglobina glicosilada 1% más alta comparada con la población adulta^{17,44}. Existen dos causas básicas para lo descrito anteriormente: la primera, es la ganancia de peso secundario a la insulina y, la segunda, quizás la más importante, son las hipoglucemias generadas que limitan su adherencia al tratamiento.

Otras medidas para la prevención y tratamiento de la Nefropatía son:

- No fumar.
- Restricción del consumo de proteínas a una ingesta de 1 gr/K/día, suficiente para el crecimiento del niño, aunque en presencia de Nefropatía debe hacerse una restricción de proteínas a 0.8gr/kg/día¹¹
- Dieta baja en grasas para los niños mayores^{17,28}.

Medidas farmacológicas

Los Inhibidores de Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs) son medicamentos nefroprotectores, que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona y evitan la vasoconstricción producida en las arterias y el incremento de la retención de agua y sal estimulada por la liberación de angiotensina II. Estos medicamentos reducen, además, la hiperfiltración glomerular, la progresión de normoalbuminuria a microalbuminuria y retardan la falla renal^{10,26}. Otro efecto de los IECAs es que evitan el daño tubular intersticial^{4,23,41,48}.

Las guías americanas de diabetes recomiendan el uso de IECAs en pacientes con diabetes tipo 1 y cualquier grado de microalbuminuria persistente, ya que esta intervención ha demostrado retardar la progresión a Nefropatía diabética^{10,42}.

Con respecto a los IECAs también hay que tener en cuenta sus reacciones adversas, lo que puede disminuir su adherencia al tratamiento en la población adolescente. Por ejemplo: angioedema, hiperkalemia, vértigo, fatiga, tos seca e insuficiencia renal aguda (en pacientes con estenosis renal), además está contraindicado durante el embarazo. Cuando se utilicen estos medicamentos, es preciso monitorear los niveles de creatinina y potasio séricos para evitar una insuficiencia renal aguda o una hiperkalemia⁴⁸. En resumen, los IECAs son la droga de mayor elección en pacientes con Nefropatía, incluso en forma incipiente^{26,28,48}. Sin embargo, la microalbuminuria, en algunos casos, puede ser transitoria si se asocia con la pubertad. Se puede suspender el IECA cuando se pasa la pubertad, si los controles periódicos de microalbuminuria son normales.

Los Antagonistas de los receptores de Angiotensina dos (ARA II), pueden tener un efecto más directo sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, comparado con los IECAs, y no predisponen a la tos como efecto adverso. Estudios reportan fuerte nefroprotección cuando se usan estos medicamentos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y Nefropatía. Disminuye la progresión a falla renal en un 16%⁴⁹; sin embargo, aún no existen estudios en niños^{50,51}.

El uso combinado de IECAs y ARA II ha demostrado una reducción de la microalbuminuria en Nefropatía diabética en comparación con la monoterapia con IECAs⁵²; de igual forma, se ha documentado mayor riesgo de complicaciones como hipotensión, hiperkalemia e incremento de la creatinina sérica⁵³. Por otra parte, varios estudios han mostrado equivalencias en términos de nefroprotección entre ambos tipos de medicamentos, puesto que revelan, por el contrario, incremento en el número de complicaciones sin ningún beneficio adicional⁵⁴.

Con la evidencia actual se puede concluir que el bloqueo dual es una estrategia para considerar en pacientes seleccionados con estricta vigilancia de las cifras tensionales, azoados y niveles de potasio en procura de prever posibles complicaciones.

El aliskiren, un inhibidor directo de la renina, ha sido recientemente incluido como una herramienta más para el bloqueo del eje renina angiotensina en la práctica clínica. La mayoría de los estudios ha contado con un tiempo relativamente corto de seguimiento, que no ha permitido evaluar de forma adecuada su efecto en la prevención del daño a órgano blanco. Se ha documentado efecto antihipertensivo equiparable a los IECAs y ARA II y un efecto aditivo cuando se combinan para el control de la misma⁵⁵.

El efecto de la combinación aliskiren más ARA II en la Nefropatía diabética, es tema de investigación. Dos estudios evalúan el efecto de esta combinación farmacológica en el horizonte clínico del compromiso renal por la diabetes y sus desenlaces para evaluar incluirán eventos de tipo cardiovascular y renal⁵⁶.

Nuevos medicamentos

1. Sulodexide. Este medicamento es una formulación oral del polisacárido glicosaminoglicano, que tiene como objetivo restaurar el contenido glicoproteico renal presente en la membrana basal glomerular; que se pierde constantemente en los

pacientes diabéticos. En un estudio fase II y fase III en pacientes con Nefropatía diabética, se confirma disminución de la microalbuminuria y buena tolerabilidad⁵⁷.

2. Ruboxistaurin. Inhibidor selectivo de la activación de ciertas isoformas de proteinkinasa C (PKC). Recordemos que la activación de PKC genera daño vascular, ya que aumenta la producción de matriz extracelular por la vía de TGF- β , aumenta la producción de radicales libres e inhibe la producción de óxido nítrico. Estudios en ratas con este medicamento reportan disminución de la tasa de filtración glomerular y la albuminuria⁵⁷.
3. Piridoxamina. Es un inhibidor de los productos finales de la glicosilación; sin embargo, los estudios fase I y II no han demostrado significancia estadística en la disminución de los niveles de albuminuria y creatinina sérica con respecto al grupo control⁵⁷.

CONCLUSIÓN

La Nefropatía diabética es la más grave complicación de la diabetes mellitas y genera una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes que la padecen. El reconocimiento de los factores de riesgos y detectar esta complicación en sus fases iniciales, mejora, en gran parte, el pronóstico de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Cordovado SK, Zhao Y, et al. Nephropathy in type 1 diabetes is diminished in carriers of HLA-DRB1*04: the genetics of kidneys in diabetes (GoKinD) study. *Diabetes*.2008;57(2): 518-22.
2. Majaliwa ES, Munubhi E, et al. Survey on acute and chronic complications in children and adolescents with type 1 diabetes at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Diabetes Care*.2007;30(9):2187-92.
3. Monti MC, Lonsdale JT, et al. Familial risk factors for microvascular complications and differential male-female risk in a large cohort of American families with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*.2007; 92(12):4650-5.

4. Soltesz G, Patterson CC, et al. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence--what can we learn from epidemiology?. *Pediatr Diabetes*.2007;8 Suppl 6:6-14.
5. Girach A, Manner D, et al. Diabetic microvascular complications: can patients t risk be identified? A review. *Int J Clin Pract*.2006 ;60(11):1471-83.
6. Villar E, Chang SH, et al. Incidences, treatments, outcomes, and sex effect on survival in patients with end-stage renal disease by diabetes status in Australia and New Zealand (1991 2005). *Diabetes Care*.2007;30(12):3070-6.
7. Ewens KG, George RA, et al. Assessment of 115 candidate genes for diabetic nephropathy by transmission/disequilibrium test. *Diabetes*.2005;54(11):3305-18.
8. Yishak AA, Costacou T, et al. Novel predictors of overt nephropathy in subjects with type 1 diabetes. A nested case control study from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications cohort. *Nephrol Dial Transplant*.2006; 21(1):93-100.
9. Niehof M, Borlak J. HNF4 alpha and the Ca-channel TRPC1 are novel disease candidate genes in diabetic nephropathy. *Diabetes*.2008;57(4):1069-77.
10. Sochett EB, Cherney DZ, et al. Impact of renin angiotensin system modulation on the hyperfiltration state in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* .2006;17(6):1703-9.
11. Donaghue KC, Chiarelli F, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes*; 2007;8(3):163-70.
12. Ladeia AM, Ladeia-Frota C, et al. Endothelial dysfunction is correlated with microalbuminuria in children with short-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care*.2005; 28(8):2048-50.
13. Zerbini G, Bonfanti R, et al. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006 55(9):2620-5.
14. Vélez H, Rojas W. *Endocrinología*. 6. ed. Medellín: CIB; 2006
15. Gerth J, Cohen CD, et al. Collagen type VIII expression in human diabetic nephropathy. *Eur J Clin Invest*.2007;37(10):767-73.
16. Ichinose K, Kawasaki E, et al. Recent advancement of understanding pathogenesis of type 1 diabetes and potential relevance to diabetic nephropathy. *Am J Nephrol*.2007;27(6): 554-64.
17. Glastras SJ, Mohsin F, et al. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am*.2005;52(6):1735-53.
18. Raes A, Donckerwolcke R, et al. Renal hemodynamic changes and renal functional reserve in children with type I diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol*.2007;22(11):1903-9.
19. Beisswenger PJ, Drummond KS, et al. Susceptibility to diabetic nephropathy is related to dicarbonyl and oxidative stress. *Diabetes*.2005;54(11):3274-81.
20. Avner ED, Harman WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004
21. Mostafa AA, Randell EW, et al. Plasma protein advanced glycation end products, carboxymethyl cysteine, and carboxyethyl cysteine, are elevated and related to nephropathy in patients with diabetes. *Mol Cell Biochem*.2007;302(1-2):35-42.
22. Lane PH. Diabetic kidney disease: impact of puberty. *Am J Physiol Renal Physiol*.2002; 283(4):F589-600.
23. Cherney DZ, Miller JA, et al. The effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal hemodynamic function in humans with type 1 diabetes. *Diabetes*.2008;57(3):688-95.
24. Skriverhaug T, Bangstad HJ, et al. (2006). Low risk of overt nephropathy after 24 yr of childhood-onset type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Norway. *Pediatr Diabetes*.2006;7(5): 239-46.
25. Perrin NE, Torbjornsdotter TB, et al. The course of diabetic glomerulopathy in patients with type I diabetes: a 6-year follow-up with serial biopsies. *Kidney Int* 2006; 69(4): 699-705.
26. Hasslacher C. (10). Hypertension in Diabetic Nephropaty. *Diabetic Nephropaty*. Hasslacher.
27. Chiarelli F, Trotta D, et al. Treatment of hypertension and microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*.2002;3(2):113-24.
28. Bogdanovic R. Diabetic nephropathy in children. *Nephrol Dial Transplant*.2001;16 Suppl 6: 120-2.
29. Perkins BA, Ficociello LH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*.2003;348(23):2285-93.
30. Nitsch D, Burden R, et al. Patients with diabetic nephropathy on renal replacement therapy in England and Wales. *QJM*.2007;100(9):551-60.
31. McKnight AJ, Maxwell AP, et al. A genome-wide DNA microsatellite association screen to identify chromosomal regions harboring candidate genes in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*.2006;17(3):831-6.
32. Cao C, Hellermann JP, et al. Time trends in the epidemiology of renal transplant patients with type 1 diabetes mellitus over the last four decades. *Nephrol Dial Transplant*.2006; 21(3):770-5.
33. Carel JC, Levy-Marchal C. Renal complications of childhood type 1 diabetes. *BMJ*. 2008;336(7646):677-8.

34. Raile K, Galler A, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care*.2007;30(10):2523-8.
35. Osterholm AM, He B, et al. Genome-wide scan for type 1 diabetic nephropathy in the Finnish population reveals suggestive linkage to a single locus on chromosome 3q. *Kidney Int*. 2007; 71(2):140-5.
36. McKnight AJ, Savage DA, et al. Resequencing of the characterised CTGF gene to identify novel or known variants, and analysis of their association with diabetic nephropathy. *J Hum Genet*.2006;51(4):383-6.
37. Vardarli I, Baier LJ, et al. Gene for susceptibility to diabetic nephropathy in type 2 diabetes maps to 18q22.3-23. *Kidney Int*.2002;62(6):2176-83.
38. McKnight AJ, Maxwell AP, et al. Association of VEGF-1499C-->T polymorphism with diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*.2007;21(4): 242-5.
39. McKnight AJ, Savage DA, et al. Resequencing of genes for transforming growth factor beta1 (TGFB1) type 1 and 2 receptors (TGFB1, TGFB2), and association analysis of variants with diabetic nephropathy. *BMC Med Genet*.2007;8:5.
40. Steinke JM, Sinaiko AR, et al. The early natural history of nephropathy in Type 1 Diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes*.2005;54(7):2164-71.
41. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care*.2006;29 Suppl1: S4-42.
42. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care*.2008;31 Suppl1: S12-54.
43. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism.-*Diabetes*. 2005;54(6):1615-1625.
44. Dunger DB, Schwarze CP, et al. Can we identify adolescents at high risk for nephropathy before the development of microalbuminuria?. *Diabet Med*. 2007;24(2):131-6.
45. Ficociello LH, Perkins BA, et al. Determinants of progression from microalbuminuria to proteinuria in patients who have type 1 diabetes and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*.2007;2(3):461-9.
46. Amin R. Is glomerular filtration rate in children after 5 years of type 1 diabetes associated with development of albuminuria?. *Nature*. 2006;2 (5):242-243.
47. Perkins BA, Ficociello LH, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*.2007;18(4):1353-61.
48. Chiarelli F, Trotta D, et al. Treatment of hypertension and microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*.2002;3(2):113-24.
49. Brenner BM, Cooper ME, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*.2001;345(12):861-9.
50. Perrin NE, Jaremko GA, et al. The effects of candesartan on diabetes glomerulopathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol*.2008;23(6):947-54.
51. Goodfriend TL, Elliott ME, et al. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med*. 1996;334(25):1649-54.
52. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, et al. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2007;24(5):486-493.
53. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-1906.
54. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*.2008;358:1547-1559.
55. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet*.2007;370:221-29
56. Gradman AH, Pinto R, Kad R. Current concepts: renin inhibition in the treatment of hypertension. *Curr Opin Pharmacol*.2008;8:120-126.
57. Williams ME. New potential agents in treating diabetic kidney disease: the fourth act. *Drugs*.2006;66(18):2287-98.