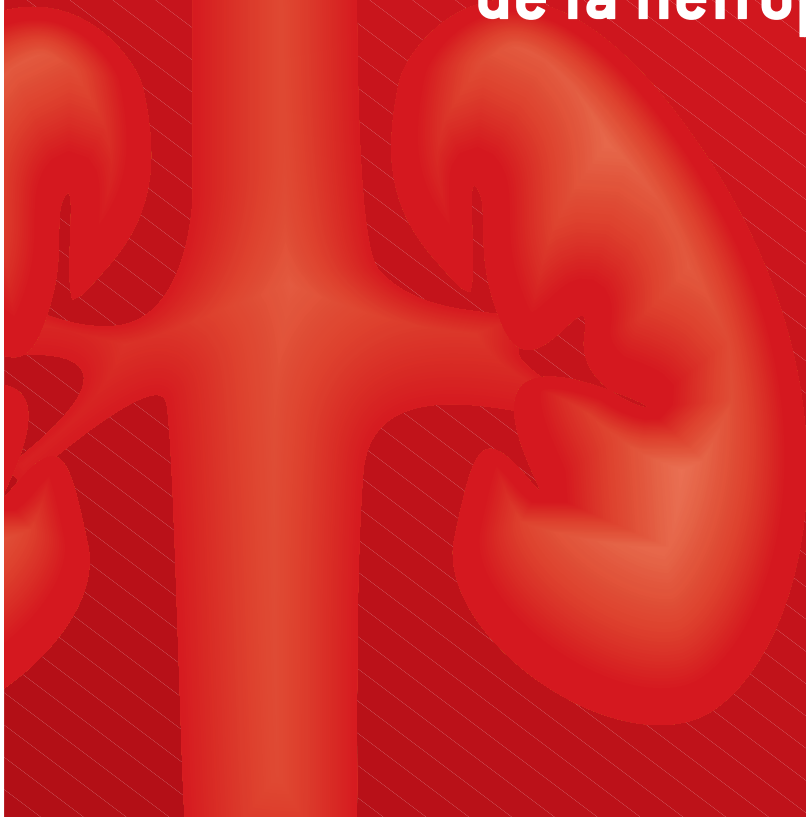
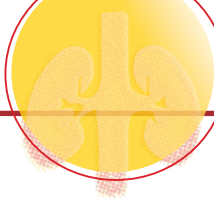


**Influencia de la hiperglucemia
sobre la aparición y progresión
de la nefropatía diabética**





Moderador

Para comenzar esta mesa redonda, pediría al Dr. de Pablos que nos recordara los datos epidemiológicos que relacionan la hiperglucemia con la aparición de nefropatía en los pacientes con diabetes.

Dr. de Pablos

Hay varias líneas de evidencia que muestran la relación entre los años de exposición a la hiperglucemia y la aparición y evolución de la nefropatía diabética.

En el debut de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), la albuminuria (Au), que es el principal marcador de enfermedad renal incipiente, suele estar en rango normal y en los pocos casos en que está elevada, vuelve a la normalidad con la mejoría del control glucémico. La excreción urinaria de albúmina (EUA) suele permanecer dentro de los valores normales en los primeros cinco años de evolución de la enfermedad, en la mayoría de los pacientes^{1,2}. Sólo el 19% de los pacientes pueden presentar, en este período, Au transitoria³, coincidiendo con períodos de pobre control metabólico.

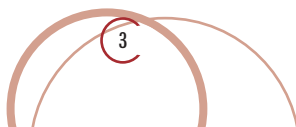
La incidencia de microalbuminuria (MAu) entre los pacientes con una Au normal (NAu) oscila entre el 1,6-2,0% por año^{4,5}. En el estudio DCCT⁶, las incidencias anuales de MAu (>40 mg/24 horas) fueron del 0,9% y el 0,4% en el grupo tratado convencionalmente e intensivamente, respectivamente, y el incremento anual de la Au durante el período de la transición de la NAu a la MAu es del 27 al 40%⁶⁻⁸.

La MAu, antes de ser permanente, suele ir precedida por un período más o menos prolongado de MAu intermitente⁹. Esta situación probablemente pueda atribuirse a las variaciones intraindividuales de la Au^{10,11}.

La transición de NAu a MAu se correlaciona con el nivel inicial de AU, con la presión arterial y con el valor de HbA_{1c}⁵. El valor inicial de la EUA, aun estando dentro de los límites de la normalidad⁸, predice el posterior desarrollo de nefropatía diabética; así, los pacientes que presentan una EUA entre 10 y 20 µg/min tienen mayor riesgo de desarrollar MAu que los que tienen una Au menor de 10 µg/min⁵. También los valores de la presión arterial se asocian con la aparición de MAu, aunque no está suficientemente aclarada la relación temporal entre ellas. En análisis retrospectivos, se ha detectado que los pacientes que desarrollan MAu, en la fase de NAu presentan unas cifras de presión arterial superiores, aunque dentro del rango normal, con respecto a los que no la desarrollan⁴.

Una vez que la MAu se ha establecido, la tasa de elevación anual de la Au es del 7 al 20%, de tal manera que aproximadamente el 20% de los pacientes con MAu desarrollan proteinuria (Pu) en los 5 años siguientes^{4, 12, 13}.

En esta fase de la enfermedad, se ha observado que la tasa de incremento de la Au se relaciona más fuertemente con la presión arterial sistémica¹⁴ que con la hiperglucemia.



La historia natural de la nefropatía diabética en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es similar a la de los pacientes con DM1, salvo por tres hechos: 1) En el momento del diagnóstico, hasta un 20% de los pacientes presentan Au, y un 8,2%, Pu^{15,16}, porcentajes muy superiores a los encontrados en la DM1. Esta situación se puede explicar por retraso en el diagnóstico. 2) El porcentaje de pacientes que terminan en IRT en la DM2 es inferior que en la DM1. Esto es debido a la mayor mortalidad que presentan estos pacientes. 3) En los pacientes con DM1, la HTA se presenta frecuentemente en la transición de MAu a macroalbuminuria, mientras que en los pacientes con DM2, habitualmente ya está presente en la fase de MAu.

En resumen, existen muchos estudios epidemiológicos que demuestran la estrecha conexión entre la hiperglucemia y el desarrollo y posterior evolución de la nefropatía diabética.

Moderador

Dr. de Pablos, ¿a través de qué mecanismos puede la hiperglucemia inducir lesión renal en un diabético?

Dr. de Pablos

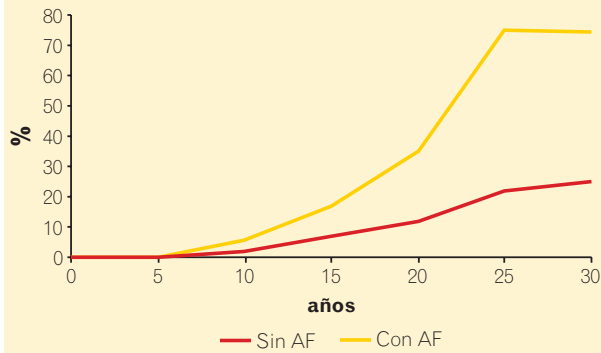
La fisiopatología de la nefropatía diabética es multifactorial y compleja, y en gran parte permanece desconocida. El hecho de que un porcentaje elevado de pacientes con diabetes no desarrollen nefropatía progresiva pese a mantener un control glucémico inadecuado durante años, sigue siendo misterioso.

La nefropatía diabética es claramente una enfermedad adquirida, pero existe una evidente susceptibilidad genética conocida desde los estudios de Krolewski et al¹⁷. Estos autores observaron cómo los pacientes con antecedentes familiares de hipertensión triplican el riesgo de desarrollar nefropatía con respecto a los que no tenían este antecedente (**figura 1-1**). Además, se han identificado otros marcadores bioquímicos y genéticos, como la actividad de la bomba de sodio, y polimorfismos, como el del alelo DD de la enzima convertidora de la angiotensina y el M235T del angiotensinógeno, que predisponen al desarrollo de la nefropatía diabética.

La hiperglucemia mantenida es necesaria para el desarrollo de la nefropatía diabética. La toxicidad de la glucosa es fundamentalmente indirecta, mediada por mecanismos secundarios (**figura 1-2**). Las concentraciones elevadas de glucosa causan glucosilación no enzimática de proteínas, que da lugar a los productos avanzados de glucosilación (conocidos por las siglas inglesas AGE) que, además de producir alteraciones estructurales de las matrices proteicas y dificultar su metabolismo, interactúan con receptores específicos (RAGE), que a su vez estimulan mecanismos de inflamación y oxidación. Otro de los mecanismos invocados para la glucotoxicidad es la activación de la aldosa-reductasa y la vía de los polioles, que puede modificar la osmolalidad intracelular y causar estrés oxidativo. Sin embargo, no existen evidencias directas de que este mecanismo esté implicado en la patogenia de la nefropatía diabética en humanos.



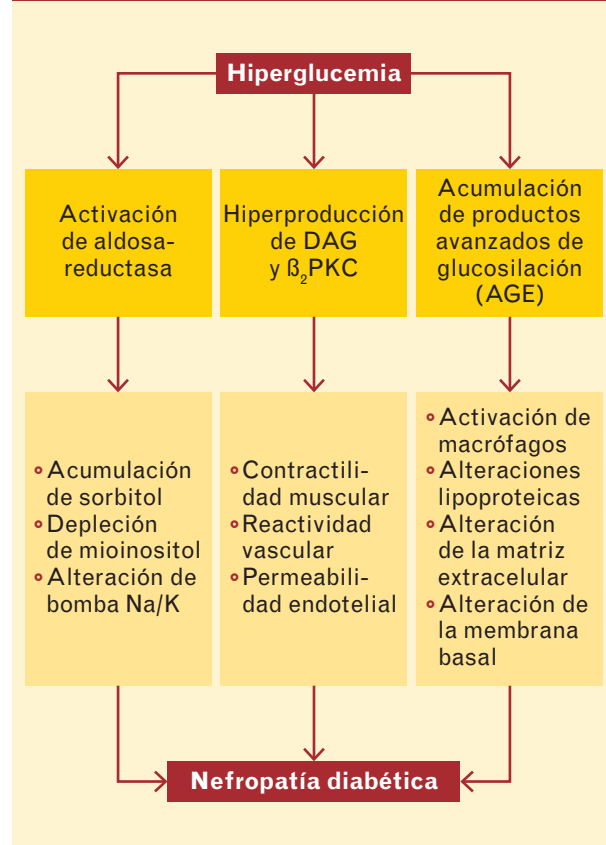
FIGURA 1-1 • Influencia de los antecedentes familiares de hipertensión arterial (HTA) o nefropatía en la incidencia de nefropatía diabética



El tercer mecanismo de glucotoxicidad es la activación de la proteincinasa C beta (PKC) por medio de la actividad de la vía glicolítica con hiperproducción de diacilglicerol (DAG). El estrés mecánico inducido por la hipertensión intraglomerular también induce la hiperproducción local de PKC. Este mediador estimula la expresión del factor de crecimiento transformante beta (TGF), que está implicado en la producción de fibronectina y la inducción de glomerulosclerosis.

Junto con la hiperglucemia, el gran agresor renal en la diabetes es la hipertensión arterial y su correlato, el aumento de presión intraglomerular. Los glomérulos son estructuras elásticas y, bajo la presión aumentada, sus componentes estructurales se distienden, lo que activa diversos mecanismos

FIGURA 1-2 • Papel de la hiperglucemia en la fisiopatología de la nefropatía diabética



patogénicos, incluyendo la activación constitutiva, es decir, en ausencia de ligando, de los receptores AT-1 de angiotensina II.

Finalmente, la Pu que aparece como consecuencia de los cambios iniciales de la nefropatía diabética se comporta como un motor acelerador

del proceso de deterioro renal. La sobrecarga de proteínas en el filtrado glomerular obliga a una intensa reabsorción tubular. Esta situación desencadena la liberación de citocinas inflamatorias, quimiotácticas y vasoactivas, que a su vez inducen lesiones tubulointersticiales, contribuyendo al establecimiento de la IR progresiva.

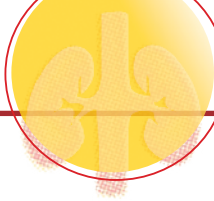
Tradicionalmente, el foco de la investigación sobre los mecanismos moleculares de la patogenia de la nefropatía diabética han sido las células mesangiales. Sin embargo, recientes estudios en humanos basados en biopsias renales han demostrado que las lesiones funcionales y estructurales de los podocitos son muy precoces y preceden a las alteraciones del mesangio¹⁸. La expansión de la matriz mesangial correlaciona bien con la Pu y el deterioro de la función renal, pero no explica adecuadamente la aparición de la Pu. Ésta es debida a la alteración de la barrera de filtración glomerular, formada por el endotelio, la membrana basal y los podocitos.

El endotelio glomerular es sumamente poroso y apenas supone por sí solo una barrera efectiva al tráfico de proteínas, por lo que la disfunción endotelial no es un factor decisivo en la aparición de Pu¹⁹. La membrana basal glomerular sufre un engrosamiento con la acumulación de colágeno IV y desestructuración con la evolución de la nefropatía diabética. La aparición de Pu ha sido atribuida a la pérdida de selectividad para la carga eléctrica de la membrana basal por pérdida de proteoglicanos cargados ne-

gativamente, pero estos cambios aparecen de forma muy tardía en la evolución de la nefropatía²⁰.

Avances recientes en el conocimiento de la biología y fisiopatología de los podocitos han demostrado que la clave de la barrera antiproteinúrica se halla en el diafragma de las ranuras interpodocitarias²¹. Los podocitos extienden pedicelos sobre la membrana basal; los pedicelos de los podocitos adyacentes se disponen de forma imbricada, separados por las ranuras interpodocitarias, que son espacios de 30-40 nm que están cerradas por un diafragma. Este diafragma es una membrana ultrafina y microporosa, permeable al agua y los solutos de bajo peso molecular, pero relativamente impermeable a las proteínas plasmáticas²². Por tanto, la pérdida de integridad del diafragma de las ranuras interpodocitarias es el factor desencadenante de la Pu. El sustrato molecular de este diafragma es la proteína nefrina, que atraviesa la membrana e incluye una larga cadena extracelular. Las cadenas extracelulares de los pedicelos de podocitos adyacentes se entrecruzan en forma de cremallera, cerrando la ranura interpodocitaria²³. La integridad de la barrera glomerular depende no sólo del mantenimiento de la estructura en cremallera de la nefrina, sino también de las propiedades antiapoptóticas que esta proteína ejerce sobre los podocitos maduros, puesto que en condiciones normales estas células no son capaces de proliferar²⁴.

La inducción de diabetes mellitus experimental en modelos animales permite un seguimiento mediante biopsias seriadas de las alteraciones en la inte-



gridad de la barrera glomerular. Tanto en modelos de DM1²⁵ (ratas inducidas con estreptozotocina), como de diabetes tipo 2²⁶ (ratas Zucker obesas) se han observado lesiones podocitarias, con ensanchamiento de los pedicelos, reducción de la expresión de nefrina y pérdida de podocitos, todo ello con anterioridad al aumento en la matriz mesangial, las lesiones tubulointersticiales y la glomerulosclerosis. Cambios semejantes en podocitos humanos en pacientes con nefropatía por DM1 se han descrito hace ya 20 años²⁷. El ensanchamiento de los pedicelos parece ser, en cualquier caso, un mecanismo compensador de la pérdida de podocitos, destinado a cubrir el máximo posible de la superficie de la membrana basal.

También se ha observado podocitopenia en pacientes diabéticos tipo 1 y 2, incluso en diabetes mellitus con nefropatía muy incipiente²⁸. En un estudio en indios Pima con DM2 se halló que la pérdida de podocitos es el factor predictor más potente de una progresión rápida de la nefropatía²⁹. También se ha observado que, mientras que los sujetos sanos y los pacientes diabéticos con normoalbuminuria no eliminan podocitos en la orina, el 53% de los diabéticos con MAu y el 80% de los pacientes con Pu excretan podocitos en la orina³⁰.

En pacientes con DM1 se ha encontrado también excreción urinaria de nefrina, que aumenta con la progresión de la nefropatía; también se hallaron trazas de nefrinuria en un 30% de los pacientes diabéticos normoalbuminúricos, lo que sugiere daño

podocitario anterior a la aparición de la MAu³¹. También se han hallado reducciones muy significativas de la presencia de nefrina en biopsias de pacientes con nefropatía incipiente³², junto con reducción de la expresión de ARN mensajero para nefrina, mientras que la expresión de ARN mensajero para otras proteínas podocitarias permanecía normal. Estos datos sugieren que la reducción de la expresión de la reducción de nefrina es un evento específico anterior a la pérdida de podocitos. Asimismo, se ha observado que el tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina normaliza la expresión de ARN mensajero para nefrina en estos pacientes³³.

Con la pérdida de podocitos y de nefrina aparecen soluciones de continuidad en la barrera glomerular, lo que da lugar a Pu; además, la denudación de la membrana basal glomerular da lugar a sinequias con la cápsula de Bowman, lo que constituye el paso inicial en el desarrollo de glomerulosclerosis³⁴. Por otra parte, la Pu induce atrofia tubular y fibrosis intersticial que, junto con la glomerulosclerosis, conducen a la pérdida de la función renal³⁵.

Las causas de la pérdida de síntesis de nefrina, en primer término, y de la pérdida de podocitos, en segundo término, que se registran en pacientes con nefropatía diabética, se han investigado intensamente durante los últimos años, pero todavía son motivo de discusión. La hiperglucemia está implicada, a través de la activación de la PKC³⁶ y de la glicosilación de la albúmina³⁷, en el déficit de producción de nefrina en modelos animales.

Moderador

¿Cree usted que existen evidencias clínicas para asegurar que el control de la hiperglucemia es determinante en la prevención primaria de la nefropatía diabética en pacientes con DM1?

Dr. de Pablos

Efectivamente, hace años, distintos estudios observacionales y ensayos clínicos demostraron que el control estricto de la glucemia previene o retrasa la aparición de MAu en pacientes con DM1 (**tabla 1-1**).

Dentro de los estudios observacionales, merece destacarse, por su larga duración, el publicado en 1995 por Mathiesen et al⁷, en el que 209 pacientes tipo 1 con una edad media de 34 años, normotensos y normoalbuminúricos, fueron seguidos duran-

te 10 años. Durante el período de observación, la Au se determinó cada cuatro meses, y la HbA_{1c} y la presión arterial, anualmente. El 96% de los pacientes completaron el período de seguimiento. Veintinueve (15%) desarrollaron MAu persistente (UAE 30-300 mg/24 h) y de éstos, ocho progresaron a Pu. El análisis de regresión logística demostró que los niveles basales de Au ($p = 0,0016$) y la hemoglobina glucosilada ($p = 0,0014$) fueron los principales predictores de la aparición de MAu en el período de estudio.

El primer ensayo clínico que correlacionó el control metabólico con la aparición de nefropatía y de las otras complicaciones microvasculares fue el estudio SIDS (*Stockholm Diabetes Intervention Study*)³⁸. En este estudio, una cohorte de 102 diabéticos tipo 1 fueron asignados aleatoriamente

TABLA 1-1 ◦ Principales estudios que valoran el impacto del control glucémico en la prevención primaria de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 1

	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	RRR	P
Mathiesen⁷	Observacional	209	n.d.	$p < 0,001$
SIDS³⁸	Intervención	102	37%	$p < 0,05$
Wang³⁹	Metaanálisis	16 ensayos	34%	$p < 0,001$
DCCT⁶	Intervención	1.441	39%	$p < 0,001$

n.d.= dato no disponible



durante 5 años a tratamiento insulínico intensivo *versus* tratamiento convencional. Los tratados de manera intensiva consiguieron un mayor descenso de la hemoglobina glucosilada y una progresión significativamente inferior a desarrollar MAu que el grupo tratado de manera estándar. En el análisis logístico, la HbA_{1c} y la duración de la enfermedad fueron los dos únicos factores de riesgo para el desarrollo de la MAu.

Con posterioridad al estudio SDIS, un metaanálisis³⁹ de 16 estudios, en los que se comparó el tratamiento convencional con el intensivo, llegó a las mismas conclusiones, mostrando una reducción del riesgo de progresión a nefropatía diabética incipiente del 34%, con una diferencia de HbA_{1c} entre los grupos del 1,4% (p<0,001). Todos los estudios anteriormente comentados demostraron la importancia del control glucémico en la prevención de la neuropatía; sin embargo, las características de estos trabajos, de tipo observacional, metaanálisis o ensayos clínicos con pequeño tamaño muestral, limitaban la validez de las conclusiones.

Los datos más relevantes sobre la prevención primaria de la nefropatía diabética proceden del estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)⁶. Éste fue un estudio prospectivo, cuidadosamente realizado y con un tamaño muestral lo suficientemente amplio como para determinar si el tratamiento insulínico intensivo con el objeto de mantener la glucemia en rango casi normal

podría disminuir la frecuencia y la severidad de la nefropatía y del resto de las complicaciones microvasculares. Con anterioridad al DCCT, la mayor parte de los estudios habían tenido un tamaño muestral pequeño, inferior a 100 pacientes, y la mayor parte de éstos habían sido pacientes que ya presentaban complicaciones microvasculares al inicio del estudio.

En el estudio DCCT, los 1.441 participantes fueron asignados a tratamiento intensivo (TI) o a tratamiento convencional (TC). Los pacientes en TI debían medirse la glucemia capilar 3 ó 4 veces al día y administrarse la insulina mediante bomba de infusión continua, y recibían apoyo educativo y médico al menos una vez al mes. Por el contrario, los pacientes en TC se administraban insulina dos veces al día, no realizaban autocontrol y las revisiones médicas se efectuaban cada 3 ó 4 meses. En ambos grupos, la HbA_{1c} se determinó trimestralmente y la función renal, anualmente. La duración del estudio fue de 6 años y medio. La media de los valores de HbA_{1c} de los pacientes en TI y en TC fue del 9,1% y el 7,2%, respectivamente, y la prevalencia acumulada de MAu fue del 16% *versus* el 27%.

En conclusión, la aparición de MAu en pacientes con DM1 está estrechamente relacionada con el mal control metabólico, y el control glucémico intensivo constituye una herramienta útil y eficaz en su prevención o en el retraso de su aparición^{40,41}.

Moderador

Las referidas ventajas del control de la glucemia en la progresión primaria de la nefropatía en la DM1, ¿pueden extrapolarse en el caso de la DM2?

Dr. de Pablos

Ciertamente, en la DM2, la relación entre control glucémico y nefropatía es la misma que la referida en la DM1, si bien hay que tener en cuenta que la nefropatía en la DM2 ya está presente en el 20% de los pacientes en el momento del diagnóstico clínico, debido a que, en muchas ocasiones, la ausencia de síntomas conlleva un importante retraso en el diagnóstico. Varios estudios han demostrado esta asociación (**tabla 1-2**).

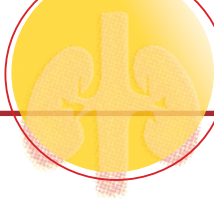
El primer estudio de intervención que valoró el impacto de la mejoría del control glucémico sobre la

evolución de la nefropatía diabética fue el estudio UGDP (*University Group Diabetes Program*). Aunque globalmente los resultados del estudio fueron negativos, mostró que existía una correlación entre el control glucémico y la presencia de lesiones típicas de glomerulosclerosis nodular. Para ello, tres patólogos analizaron, de manera independiente, la biopsia renal de 55 pacientes diabéticos tipo 2 que habían sido seguidos durante un período que osciló entre los 3 y 15 años, y además revisaron la histología renal de un grupo de pacientes no diabéticos, que sirvieron como grupo control. Los resultados fueron que el 78% de los pacientes diabéticos presentaban lesiones renales y que éstas correspondían mayoritariamente a pacientes que habían tenido peor control glucémico durante el período de observación; ninguno de los pacientes no diabéticos presentó lesiones histológicas propias de la diabetes.

TABLA 1-2 ◦ Principales estudios que valoran el papel del control glucémico en la prevención primaria de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2

	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	RRR	P
UGDPG⁴²	Intervención	55	n.d.	p<0,05
Ritz⁴³	Metaanálisis	n.d.	50%	p<0,001
Kumamoto⁴⁴	Intervención	110	64%	p<0,05
UKPDS⁴⁵	Intervención	4.209	33%	p<0,001

n.d.= dato no disponible



En otro estudio⁴³, éste de tipo observacional, en pacientes con DM2, se encontró que mientras el incremento anual de la Au era de un 25% entre los pacientes con HbA_{1c} inferior al 8%, este incremento pasaba a ser del 50% en los pacientes con una HbA_{1c} igual o superior al 12%.

Los principales estudios sobre la prevención primaria de la nefropatía diabética en pacientes con DM2 proceden de los estudios de Kumamoto⁴⁴ y el UKPDS⁴⁵. El objetivo primordial del estudio de Kumamoto fue el de examinar si el control glucémico intensivo podría disminuir la tasa de complicaciones microvasculares. Un grupo de 110 pacientes con DM-2 fueron aleatorizados a dos estrategias de tratamiento con insulina: intensiva y convencional. Aproximadamente, el 50% de los pacientes no presentaba complicaciones microvasculares en el momento de iniciar el estudio, los pacientes fueron seguidos durante 6 años. Los resultados fueron que el 7,7% del grupo tratado de manera intensiva y el 28% desarrollaron nefropatía, indicando que el desarrollo de la nefropatía se puede prevenir mediante un control glucémico estricto.

El estudio UKPDS⁴⁵ también tuvo entre sus objetivos valorar la relación entre el control glucémico y la aparición de nefropatía. En este caso, el tamaño muestral fue significativamente mayor (4.209 pacientes), las opciones terapéuticas más amplias (dieta, sulfonilureas, metformina e insulina), el período de seguimiento también fue mayor (hasta 15

años) y la población estudiada presentaba mayor diversidad racial. La diferencia de hemoglobina glucosilada entre el grupo tratado de manera intensiva y el grupo control fue del 0,9%, y la tasa de progresión a MAu fue un 33% menor en el grupo en tratamiento intensivo.

En resumen, podemos afirmar que, al igual que sucede en la DM1, la aparición de MAu en pacientes con diabetes tipo 2 esta unida al mal control glucémico y que el control glucémico intensivo puede reducir el riesgo de progresión entre un 64% y un 33%.

Moderador

Cuando ya hemos detectado la existencia de MAu en un paciente con diabetes, ¿mejorar el control glucémico va a tener alguna repercusión en la evolución de la nefropatía diabética?

Dr. de Pablos

Con respecto a la prevención secundaria, el papel del control glucémico muestra unos resultados menos concordantes en los pacientes con DM1. En estos pacientes, sólo los estudios Steno-1⁴⁶ y SDIS³⁸ mostraron que el control glucémico reducía de manera significativa la progresión de MAu a Pu ($p < 0,05$) y ($p < 0,01$), respectivamente (**tabla 1-3**).

En el estudio Steno-1⁴⁶, 36 pacientes con DM1 y MAu fueron asignados de manera aleatoria a uno

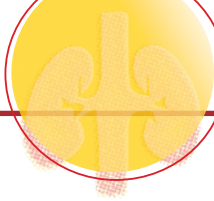
TABLA 1-3 Principales estudios que valoran el impacto del control glucémico en la progresión de la microalbuminuria –prevención secundaria– en pacientes con diabetes tipo 1 y 2

	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	RRR	P
DM1				
Steno-1⁴⁶	Intervención	36	27%	p<0,05
SIDS³⁸	Intervención	102	37%	p<0,01
Oslo⁴⁷	Intervención	45	–	n.s.
UK Study¹⁴	Intervención	70	–	n.s.
DCCT⁴⁸	Intervención	1.441	–	n.s.
DM-2				
Kumamoto⁴⁴	Intervención	110	64%	p<0,05
UKPDS⁴⁵	Intervención	4.209	33%	p<0,001

n.d. = dato no disponible; n.s. = no significativo

de estos dos grupos: seguir bajo un régimen de tratamiento convencional, o bien cambiar a un tratamiento intensivo mediante la infusión continua de insulina. Los pacientes fueron seguidos durante 2 años. Los pacientes con tratamiento intensivo mostraron una clara mejoría de la HbA_{1c}, con una media del 7,2% (5,9-8,8), sin que se apreciaran cambios en la hemoglobina glucosilada del grupo tratado de manera convencional, con una media del 8,6%, (7,2-13,4). Estas diferencias de control metabólico se asociaron con una diferencia significativa en la tasa de progresión a macroalbuminuria: 5 pacientes

del grupo tratado de manera convencional, frente a ninguno del grupo tratado de manera intensiva. Además, la Au del grupo convencional aumentó de 160 mg/24 horas (35-468) a 360 mg/24 horas (29-1.580), mientras que no se modificó en el grupo de tratamiento intensivo. Si bien hay que matizar que, en el estudio Steno-1, junto con la diferencia de hemoglobina glucosilada, hubo una diferencia también muy significativa de la presión arterial diastólica a favor del grupo tratado de manera intensiva, por lo que no puede atribuirse la reducción en la progresión sólo al control metabólico. El estudio SIDS³⁸,



cuyo diseño ya se ha comentado con anterioridad, llegó a unos resultados similares.

Por el contrario, en el resto de los ensayos en pacientes con DM1 –Oslo⁴⁷, DCCT⁴⁸, *Microalbuminuria Collaborative UK Study*¹⁴–, la mejoría del control glucémico no se asoció a diferencias significativas en la progresión a macroPu, aunque en el caso del DCCT se demostró una diferencia marginalmente significativa en cuanto al aumento de la Au. Como las características de los estudios DCCT y Oslo ya se han comentado, pasaremos a comentar el *Microalbuminuria Collaborative UK Study*.

El *Microalbuminuria Collaborative Study Group* tenía como objetivo valorar el efecto del tratamiento insulínico intensivo en la progresión a macroalbuminuria en un grupo de pacientes con DM1, MAU y normotensión. El diseño del estudio fue el de un ensayo clínico, multicéntrico y abierto en el que los 70 participantes fueron aleatorizados a dos opciones de tratamiento (tratamiento convencional *versus* tratamiento intensivo) durante un período de 5 años. El objetivo principal del estudio fue el desarrollo de macroalbuminuria y el porcentaje de aumento de la Au.

El grupo tratado de manera intensiva mantuvo durante el ensayo una hemoglobina glucosilada un punto inferior a la del grupo tratado de manera convencional; sin embargo, no hubo diferencias significativas en la progresión en ambos grupos y tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas

en la presión arterial. Los autores concluyeron que la mejoría del control glucémico en el grupo tratado de manera intensiva no modificó la progresión a macroalbuminuria.

Por el contrario, en los dos grandes ensayos de prevención secundaria en pacientes con DM2 (Kumamoto⁴⁴ y UKPDS⁴⁵), se observó que el control glucémico intensivo disminuía el riesgo de progresión a Pu en un 64% ($p < 0,05$) y un 33% ($p < 0,001$), respectivamente (**tabla 1-3**).

Moderador

¿Qué nos podría decir, Dr. de Pablos, respecto a fases más avanzadas de la nefropatía, por ejemplo, cuando existe Pu o insuficiencia renal?

Dr. de Pablos

Hasta hace no muchos años, se consideraba que el diagnóstico de nefropatía diabética implicaba una progresión inexorable hacia la IR, de forma que sólo la muerte por enfermedad cardiovascular podía interrumpir este proceso. Gracias a los avances en terapéutica de las últimas décadas, la supervivencia de estos pacientes ha mejorado drásticamente, pero la nefropatía diabética sigue siendo una de las causas principales de IR terminal y de eventos cardiovasculares.

En estas fases tan avanzadas de la enfermedad, los pilares del tratamiento son: la optimización del con-



trol glucémico, que debe ser tan próximo a la normalidad como sea posible, y el tratamiento agresivo de la hipertensión arterial (PA media <95 mmHg). Además, casi todos los pacientes precisarán combinaciones de múltiples fármacos hipoglucemiantes, antihipertensivos, hipolipemiantes y antiagre-

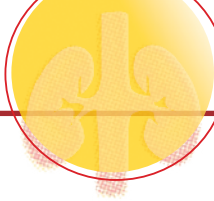
gantes para controlar los factores de riesgo, no sólo de neuropatía, sino de enfermedad cardiovascular. Esta aproximación multifactorial es la única que puede endentecer, e incluso revertir, la progresión de la enfermedad y evitar la muerte precoz por enfermedad cardiovascular.



Bibliografía

1. Marshall SM, Alberti KG. Comparison of the prevalence and associated features of abnormal albumin excretion in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1989; 70: 61-71.
2. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Microalbuminuria in type I diabetic patients. Prevalence and clinical characteristics. *Diabetes Care* 1992; 15: 495-501.
3. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-285.
4. Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, Storm B, Deckert T. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990; 39: 245-349.
5. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom Risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. *BMJ* 1993; 306: 1235-1239.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
7. Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, Foght H, Deckert T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med* 1995; 12: 482-488.
8. Gilbert RE, Tsalamandris C, Bach LA, Panagiotopoulos S, O'Brien RC, Allen TJ, Goodall I, Young V, Seeman E, Murray RM. Long-term glycemic control and the rate of progression of early diabetic kidney disease. *Kidney Int* 1993; 44: 855-859.
9. Cooper ME, Frauman A, O'Brien RC, Seeman E, Murray RM, Jerums G. Progression of Pu in type 1 and type 2 diabetes. *Diabet Med* 1988; 5: 361-368.
10. Chachati A, von Frenckell R, Foidart-Willems J, Gordon JP, Lefebvre PJ. Variability of albumin excretion in insulin-dependent diabetics. *Diabet Med* 1987; 4: 441-445.
11. Cohen DL, Close CF, Viberti GC. The variability of overnight urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetic and normal subjects. *Diabet Med* 1987; 4: 437-440.
12. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991; 34: 164-170.
13. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls J. European Microalbuminuria Captopril Study Group. Effect of captopril on progression to clinical Pu in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994; 271: 275-279.
14. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *BMJ* 1995; 311: 973-977.
15. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Bruseghin M, Abaterusso C, Saller A, Dalla Vestra M, Carraro A, Bortoloso E, Sambataro M, Barzon I, Frigato F, Muollo B, Chiesura-Corona M, Pacini G, Baggio B, Piarulli F, Sfriso A, Fioretto P. Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes* 2000; 49: 476-84.

16. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ 3rd, Frohnert PP, Chu PC, O'Fallon WM, Palumbo PJ. Epidemiology of persistent Pu in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes* 1988; 37: 405-412.
17. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LM, Christlieb AR, Knowler WC, Rand LI. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 140-145.
18. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the Periphery of the Glomerular Capillary Wall Toward the Center of Disease. Podocyte Injury Comes of Age in Diabetic Nephropathy. *Diabetes* 2005; 54: 1626-1634.
19. Deen WM. What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest* 2004; 114: 1412-1414.
20. Vernier RL, Steffes MW, Sisson-Ross S, Mauer SM. Heparan sulfate proteoglycan in the glomerular basement membrane in type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992; 41: 1070-1080.
21. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Mechanisms of Disease: Hereditary Pu Syndromes and Mechanisms of Pu. *N Engl J Med* 2006; 354: 1387-1401.
22. Wartiovaara J, Ofverstedt LG, Khoshnoodi J, Zhang J, Makela E, Sandin S, Ruotsalainen V, Cheng RH, Jalanko H, Skoglund U, Tryggvason K. Nephrin strands contribute to a porous slit diaphragm scaffold as revealed by electron tomography. *J Clin Invest* 2004; 114: 1475-1483.
23. Tryggvason K, Ruotsalainen V, Wartiovaara J. Discovery of the congenital nephrotic syndrome gene discloses the structure of the mysterious molecular sieve of the kidney. *Int J Dev Biol* 1999; 43: 445-451.
24. Foster RR, Saleem MA, Mathieson PW, Bates DO, Harper SJ. Vascular endothelial growth factor and nephrin interact and reduce apoptosis in human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 288: F48-F57.
25. Gassler N, Elger M, Kranzlin B, Kriz W, Gretz N, Hahnel B, Hosser H, Hartmann I. Podocyte injury underlies the progression of focal segmental glomerulosclerosis in the fa/fa Zucker rat. *Kidney Int* 2001; 60: 106-116.
26. Mifsud SA, Allen TJ, Bertram JF, Hulthen UL, Kelly DJ, Cooper ME, Wilkinson-Berka JL, Gilbert RE. Podocyte foot process broadening in experimental diabetic nephropathy: amelioration with renin-angiotensin blockade. *Diabetologia* 2001; 44: 878-882.
27. Ellis EN, Steffes MW, Chavers B, Mauer SM. Observations of glomerular epithelial cell structure in patients with type I diabetes mellitus. *Kidney Int* 1987; 32: 736-741.
28. Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 59: 2104-2113.
29. Meyer TW, Bennett GL, Nelson RG. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 1999; 42: 1341-1344.
30. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Ebihara I, Koide H. Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1379-1383.
31. Patari A, Forsblom C, Havana M, Taipale H, Groop PH, Holthofer H. Nephropathy in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2969-2974.
32. Doublier S, Salvidio G, Lupia E, Ruotsalainen V, Verzola D, Deferrari G, Camussi G. Nephrin expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycated albumin and angiotensin II. *Diabetes* 2003; 52: 1023-1030.
33. Langham RG, Kelly DJ, Cox AJ, Thomson NM, Holthofer H, Zaoui P, Pinel N, Cordonnier DJ, Gilbert RE. Pu and the expression of the podocyte slit diaphragm protein, nephrin, in diabetic nephropathy: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetologia* 2002; 45: 1572-1576.



34. Kriz W, Elger M, Hosser H, Hahnel B, Provoost A, Kranzlin B, Gretz N. How does podocyte damage result in tubular damage? *Kidney Blood Press Res* 1999; 22: 26-36.
35. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-1456.
36. Menne J, Meier M, Park JK, Boehne M, Kirsch T, Lindschau C, Ociepka R, Leitges M, Rinta-Valkama J, Holthofer H, Haller H. Nephron loss in experimental diabetic nephropathy is prevented by deletion of protein kinase C alpha signaling in-vivo. *Kidney Int* 2006; 70: 1456-1462.
37. Cohen MP, Chen S, Ziyadeh FN, Shea E, Hud EA, Lautenslager GT, Shearman CW. Evidence linking glycosylated albumin to altered glomerular nephrin and VEGF expression, Pu, and diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 1554-1561.
38. Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* 1991; 230: 101-108.
39. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306-1309.
40. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1995; 332: 1251-1255.
41. The Diabetes Control and Complications Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45: 1289-1298.
42. Carpenter AM, Goetz FC, LeCompte PM, Williamson JR. Glomerulosclerosis in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: relationship to glycaemia in the University Group Diabetes Program (UGDP). *Diabetologia* 1993; 36: 1057-1063.
43. Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 167.
44. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E *et al.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103.
45. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837.
46. Feldt Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1986, 8519: 1300-1304.
47. Bangstad H-J, Osterby R, Dahl-Jorgensen K, Berg K, Hartmann A, Hanssen KF. Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 483-490.
48. The Diabetes Control and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-1720.

