

## Otros factores de riesgo de la nefropatía diabética







### Moderador

*Dr. Goicolea, ¿en qué medida el riesgo de desarrollar una nefropatía diabética puede verse influenciado por la raza o el sexo de la persona?*

### Dr. Goicolea

Aunque se debatió durante algún tiempo que la nefropatía que acompaña a la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) eran entidades distintas, hoy en día tenemos evidencias contrastadas para afirmar que los mecanismos fisiopatológicos en ambos casos son similares. Sin embargo, en la DM2 existen otros factores relacionados o no con la diabetes, como la hipertensión, la obesidad, la dislipemia o la enfermedad isquémica renal, que pueden afectar al riñón de una forma compleja, dando como resultado diversos patrones de nefropatía.

La hiperglucemia es, indudablemente, una condición necesaria para el desarrollo de la nefropatía diabética<sup>1</sup>, aunque no todos los pacientes con diabetes lo sufren, de hecho sólo entre el 30 y el 40%, por lo que es lógico pensar que existen otros factores que también están involucrados en su patogénia. El riesgo de nefropatía es casi 4 veces mayor para un diabético tipo 1 con un hermano con diabetes y nefropatía a la vez, que para otro diabético con hermano diabético y sin nefropatía. En DM2, concretamente en los indios Pima, el 46% de los nacidos de ambos progenitores con diabetes y proteinuria (Pu)

desarrollan neuropatía, frente a un 14% de los que no tienen antecedentes de neuropatía. Por tanto, la predisposición genética y el control glucémico parecen interactuar.

La etnicidad también es un determinante importante de riesgo renal. La incidencia de fallo renal terminal es 2,5 veces mayor en los pacientes diabéticos de raza negra, aun después de ajustarla a su mayor prevalencia de diabetes. También en otras poblaciones, como los maoríes australianos y los inmigrantes indios del Reino Unido, existe mayor riesgo de afectación renal. Existen multitud de estudios sobre prevalencia de la microalbuminuria (MAu)<sup>2</sup>, en los que se observa una notable variación según donde se hayan realizado, variación que en la DM1 puede ser del 7 al 28%, y en la DM2 del 10 y 42% (**tabla 3-1**). Algo parecido sucede con la nefropatía clínica, entendida como la existencia de Pu (**tabla 3-2**).

En cuanto al factor sexo, los hombres predominan entre los pacientes diabéticos con DM2 y macroalbuminuria, existiendo una mayor progresión hacia la nefropatía en hombres blancos que en las mujeres blancas, independientemente de su origen étnico (**figura 3-1**).

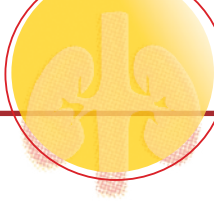
Hay datos epidemiológicos que sugieren una asociación familiar en la nefropatía diabética, sin que se conozca qué gen o qué genes pueden estar involucrados en ello. La indudable relación entre hipertensión arterial y el riesgo para desarrollar nefropatía

TABLA 3-1 • Prevalencia de microalbuminuria según diferentes estudios

ESTUDIO	N	EDAD (AÑOS)	DEFINICIÓN	PREVALENCIA (%)
<b>DM1 hospitalaria</b>				
Dinamarca	102	7-18	>15 µg/min	20
EE.UU.	627	15-54	>20 µg/min	22
EURODIAB	3.250	15-60	>20 µg/min	21
UK	416	14-87	>30 µg/min	6.7
Israel	145	12-43	>22 mg/24 h	28
<b>DM1 poblacional</b>				
Noruega	351	18-32	>15 µg/min	12.5
EE.UU.	706	8-71	>30 mg/l	21
<b>DM1 hospitalaria</b>				
UK	524	19-86	>30 µg/min	10
Dinamarca	549	<75	>30 mg/24 h	27
EE.UU.	116	30-88	>20 µg/min	31
<b>DM2 poblacional</b>				
Islas del pacífico	228	>20	>30 mg/l	42
Dinamarca	204	60-75	>15 µg/min	25
EE.UU. (Pima)	830	15-87	>30 mg/g	25

diabética, apoyada por la demostración de que la hipertensión es más frecuente en los padres de los diabéticos con nefropatía, ha hecho que los genes relacionados con el control de la tensión arterial sean genes candidatos para explicar la aparición de nefropatía diabética. En un principio, se pensó que un polimorfismo (una inserción o delección I/D) del

gen de la enzima convertidora de la angiotensina implicaría un mayor riesgo de nefropatía, pero hasta ahora, los resultados efectuados en población de raza caucásica son inconcluyentes<sup>3,4</sup> (tabla 3-3). Otros estudios sobre polimorfismos del sistema renina angiotensina o del receptor AT1 tampoco han aportado resultados concluyentes.

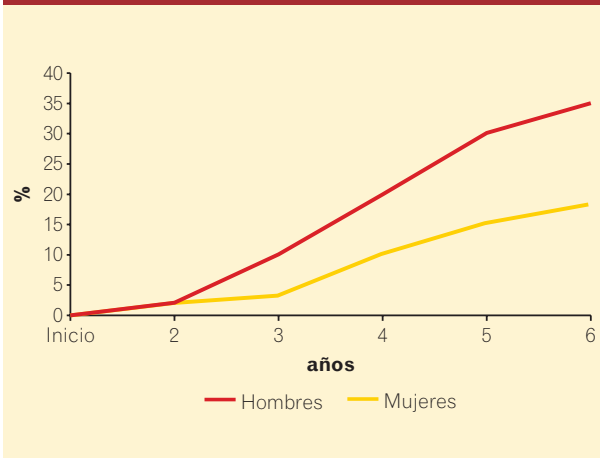

**TABLA 3-2 • Prevalencia de Pu según diferentes estudios**

ESTUDIO	N	EDAD (AÑOS)	DEFINICIÓN	PREVALENCIA (%)
<b>OMS (DM1 + DM2)</b>	6.695	35-55		25
<b>DM1 hospitalaria</b>				
<b>EURODIAB</b>	3.250	15-60	>200 µg/min	8,8
<b>EE.UU.</b>	627	15-45	>200 µg/min	27
<b>UK</b>	416	14-87	>150 µg/min	6
<b>Dinamarca</b>	1.475	20-50	>300 mg/24 h	21
<b>DM1 poblacional</b>				
<b>UK</b>	202	10-85	>300 mg/l	6,4
<b>DM2 hospitalaria</b>				
<b>UK</b>	524	19-86	>150 µg/min	6
<b>Dinamarca</b>	549	<76	>300 mg/24 h	14
<b>DM2 poblacional</b>				
<b>UK</b>	640	20-85	>300 mg/l	6,9
<b>EE.UU.</b>	1.292	35-85	>300 mg/l	15,6
<b>EE.UU. (Pima)</b>	830	15-87	>300 mg/l	21
<b>Islas del pacífico</b>	228	>20	>300 mg/l	33

También se ha investigado el sistema de contra-transporte Na-Li en los eritrocitos, como marcador genético de la hipertensión. En la DM1 se ha encontrado un incremento de este contratransporte en pacientes con nefropatía respecto a los no afectados, pero en la DM2 los resultados son más dudosos.

Por último, los hijos no diabéticos de padres con nefropatía diabética tienen mayor excreción de albúmina que los hijos de padres diabéticos sin afectación renal o los controles no diabéticos. Esto puede ser debido a una agregación de la enfermedad renal en las personas con diabetes según Agius<sup>5</sup>. Sin embargo, el medio diabético no es necesario para la

**FIGURA 3-1** • Incidencia acumulada de nefropatía diabética incipiente



predisposición a una excreción urinaria de albúmina aumentada ya los familiares no diabéticos de los pacientes con diabetes y nefropatía son más proclives padecer enfermedad renal terminal que los familiares no diabéticos de pacientes no nefrópatas<sup>6</sup>.

### Moderador

*Hemos hablado de la hiperglucemia y la hipertensión como factores de riesgo en la nefropatía diabética. En este contexto, quisiéramos conocer acerca del papel de otros factores de riesgo menos conocidos, como el tabaco, en el comienzo y progresión de esta importante complicación de la diabetes.*

### Dr. Goicolea

El hábito tabáquico es un factor de riesgo cardiovascular añadido en los pacientes renales, ya de por sí con un nivel de riesgo cardiovascular elevado. Los diversos efectos del tabaco en el sistema cardiovascular del organismo se resumen en la **tabla 3-4**.

En los pacientes renales existe una correlación entre el grosor carotídeo de la íntima y la media, y el consumo de tabaco. Los pacientes fumadores que presentaban fallo renal terminal en los EE.UU. tenían un 22% de riesgo mayor de desarrollar enfermedad arterial coronaria. Por otro lado, los pacientes con trasplante renal fumadores tenían un riesgo para enfermedad coronaria 1,95 veces mayor que el riesgo calculado por las tablas de Framingham y un mayor riesgo de pérdida del injerto<sup>7</sup>.

La relación entre Pu y tabaquismo se conoce desde hace décadas y, más recientemente, se ha podido documentar la relación entre el hábito de fumar y la MAu, tanto en diabéticos tipo 1 y 2, como en no diabéticos. Se ha encontrado una correlación entre el número de cigarrillos fumados y la excreción urinaria de albúmina en población general<sup>8,9</sup>.

El papel del tabaco en el comienzo y progresión de la nefropatía diabética esta bien documentado. En recientes revisiones, se ha demostrado el efecto deletéreo del fumar en la función renal en diversos grupos de pacientes de alto riesgo con enfermedades renales primarias. Bleyer<sup>10</sup> identifica como fac-


**TABLA 3-3** • Asociación entre nefropatía diabética y polimorfismos del gen de la ECA

AUTORES	NÚMERO DE CASOS/ CONTROLES	FRECUENCIA DEL ALELO D	ASOCIACIÓN NEFROPATÍA / DIABETES
<b>DM1</b>			
<b>Tarnow</b>	190/198	0,55/0,56	NO
<b>Schmidt</b>	133/114	0,62/0,66	NO
<b>Marre</b>	157/337	0,53/0,60	SÍ
<b>Total</b>	480/649	0,56/0,59	NO
<b>DM2</b>			
<b>Mizuri</b>	31/80	0,47/0,80	NO
<b>Schmidt</b>	202/247	0,62/0,62	NO
<b>Dudley</b>	267/163	0,54/0,55	NO
<b>Doi</b>	124/164	0,32/0,44	SÍ
<b>Total</b>	475/410	0,55/0,59	NO

**TABLA 3-4** • Diferentes efectos del tabaco sobre el organismo

Aumento de la actividad nerviosa simpática.

Incremento de la tensión arterial y del ritmo cardíaco.

Alteración del ritmo diurno de la tensión arterial.

Incremento de la resistencia vascular renal.

Incremento de la presión capilar intraglomerular.

Agravación de la hiperfiltración en pacientes con nefropatía diabética.

Tubulotoxicidad.

Arteriosclerosis de las arterias renales.

Proliferación de las células musculares lisas de la pared vascular.

Aumento de la coagulabilidad de las plaquetas.

tores que pueden explicar la pérdida de la función renal, en personas con una edad por encima de los 64 años, la hipertensión, el tabaco y la enfermedad vascular previa. Regalado<sup>11</sup>, por su parte, encuentra en un análisis multivariante que el tabaco es el factor de riesgo independiente más importante para explicar la pérdida de la función renal en pacientes con hipertensión severa esencial. También es un predictor de la progresión de la lesión renal, tanto en diabetes tipo 1 como 2.

Aunque las evidencias del efecto del consumo de tabaco sobre la nefropatía diabética proceden de estudios retrospectivos y, por tanto, podría haber factores de confusión, cabe formular las siguientes puntualizaciones en el marco de la DM1 y la DM2:

- En la DM1, se acepta que:
  1. El hábito de fumar incrementa el riesgo de desarrollar MAu 2,8 veces.
  2. El hábito de fumar aumenta la tasa de progresión de MAu a macroalbuminuria.
  3. El hábito de fumar disminuye el tiempo en el que estos fenómenos ocurren, tanto en la progresión de MAu a Pu franca como a insuficiencia renal terminal. Se calcula que implica un incremento para Pu y una reducción del GFR >20%/año.
  4. El dejar de fumar se ha asociado con reducciones de la excreción de albúmina y de la

progresión hacia el fallo renal. Por el contrario, un trabajo prospectivo y observacional del Steno ha dado resultados contradictorios. Tras seguir durante 3 años a 301 diabéticos tipo1 no se encontraron caídas apreciables del GFR entre fumadores y no fumadores, posiblemente porque la definición para la categoría de fumador fuera demasiado estricta.

- En la DM2, se acepta que:
  1. Fumar incrementa el riesgo de desarrollar la MAu de una forma importante y gradual según la cantidad fumada, siendo un predictor de la caída de la función renal independientemente del control tensional alcanzado.
  2. El efecto del tabaco parece contraponerse a los efectos beneficiosos del mejor control tensional y del bloqueo del sistema renina-angiotensina en cualquier estadio de la enfermedad renal diabética, normo, micro o macroalbuminuria. La excreción urinaria de factor de crecimiento transformante beta, tomada como medida de la progresión del daño renal, está aumentada en los fumadores en relación a los que no fuman y retorna a la normalidad al cesar el consumo de tabaco.
  3. Las biopsias renales realizadas en los fumadores presentan una membrana basal



glomerular engrosada en relación a los no fumadores o los ex-fumadores.

En resumen, a pesar de no haber ensayos aleatorizados, el consenso procedente de múltiples estudios clínicos es que el fumar acelera el desarrollo y la progresión de la nefropatía en ambos tipos de diabetes. El impacto de esta acción es clínicamente importante. La abstinencia se asocia a una mejoría de la tasa de progresión del daño renal. Por tanto, el manejo del paciente renal fumador requiere que se informe sobre la magnitud del riesgo de fumar y los beneficios del dejar el consumo de tabaco, así como de las posibilidades terapéuticas para hacerlo.

### Moderador

*También se ha sugerido que la dislipemia podría ser un factor relacionado con la aparición y la progresión de la nefropatía diabética. ¿Qué podría decirnos en este sentido?*

### Dr. Goicolea

Las anomalías lipídicas en los pacientes con DM2 están asociadas con el incremento del riesgo cardiovascular. El patrón más común de la dislipemia en estos enfermos es la existencia de unos niveles de triglicéridos elevados y de HDL-colesterol bajos. Los valores de LDL-colesterol en estos pacientes son similares a los de los no diabéticos, pero con diferencias cualitativas que contribuyen a un aumento del riesgo cardiovascular, que

comportará entre 2 y 4 veces más mortalidad y morbilidad<sup>12</sup>. El impacto de este riesgo es particularmente importante en edades más jóvenes y en mujeres.

La incidencia en pacientes de edad media de la vida sin cardiopatía preexistente es la misma que en no diabéticos con cardiopatía previa. Este riesgo de mortalidad coronaria está todavía más aumentado si el paciente tiene enfermedad renal, en forma de Pu o incluso MAu. La duración de la hiperglucemia, así como el grado de la misma, parecen estar relacionados con las complicaciones microvasculares. Sin embargo, el papel del control glucémico en la prevención del desarrollo de las complicaciones macrovasculares no está bien establecido. La dislipemia diabética se ha correlacionado con la enfermedad macrovascular y no mejora de manera apreciable con el control metabólico<sup>13</sup>.

Muchos cambios en las lipoproteínas asociadas a la enfermedad renal se cree que son causados por la disfunción renal y, a la vez, la hiperlipidemia puede causar daño glomerular<sup>14</sup>. Ravid<sup>15</sup> encuentra una correlación entre el aumento de excreción de albúmina en pacientes diabéticos tipo 2 con MAu y los niveles de colesterol mantenidos durante un seguimiento de 5 años. Para algunos, la hipercolesterolemia es un factor para el deterioro de la función renal, habiéndose descrito que los incrementos del colesterol plasmático pueden acompañarse de un deterioro de la

función renal, independientemente de la tensión arterial.

Muchos estudios se han centrado en la Au, correlacionándola con la progresión de la enfermedad renal, como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. La MAu, que ocurre en el 20-30% de los pacientes diabéticos, es un marcador de riesgo para la macroangiopatía, habiéndose correlacionado con los niveles de triglicéridos altos y de HDL bajos<sup>16</sup>.

Numerosos ensayos han demostrado el beneficio de disminuir los niveles de lípidos en los diabéticos. Desde los ensayos con bezafibrato hasta los diversos trabajos con estatinas (4S, Care, HPS)<sup>17</sup>, en los que se ha constatado la reducción de eventos vasculares y cardíacos. Incluso en pacientes no claramente indicados para el tratamiento con estatinas, con valores normales de LDL-colesterol, se observa una reducción del riesgo cardiovascular sin relación con los niveles basales de colesterol total. Se especula con acciones antiinflamatorias, a nivel de la sintetasa del óxido nítrico, disminuyendo la proteína C reactiva, normalizando la coagulación y la agregación plaquetaria.

El papel del manejo de los lípidos en la progresión de la enfermedad renal no está claramente establecido. En el estudio Steno-2<sup>18</sup>, el tratamiento multifactorial intensificado durante 8 años, mejoró la incidencia de la enfermedad renal y cardiovascular.

### Moderador

*Dr. Goicolea, coméntenos en qué medida la nefropatía diabética se asocia a una mayor morbimortalidad cardiovascular.*

### Dr. Goicolea

Los pacientes adultos con diabetes tienen una mortalidad anual del 5,4%, el doble que los no diabéticos, y su expectativa de vida está disminuída de media entre 5 y 10 años.

En los países desarrollados, se ha descrito un gradiente creciente de riesgo cardiovascular con la intolerancia hidrocarbonada, con el aumento de la glucemia y de la hemoglobina glucosilada. Aunque el aumento de la tasa anual se debe fundamentalmente a las enfermedades cardiovasculares, las muertes por otras causas están también incrementadas<sup>19</sup>.

El diagnóstico de diabetes acarrea un inmediato incremento del riesgo de desarrollar complicaciones, tanto micro como macrovasculares. La duración de la diabetes es un factor importante en la patogénesis de las complicaciones, pero otros factores como la hipertensión, el tabaco y la hipercolesterolemia interactúan con la diabetes, afectando al curso clínico de las complicaciones.

La enfermedad aterosclerótica es la responsable de la mayoría del exceso de mortalidad de los pacientes con diabetes<sup>20</sup>. En el estudio UKPDS, los suce-

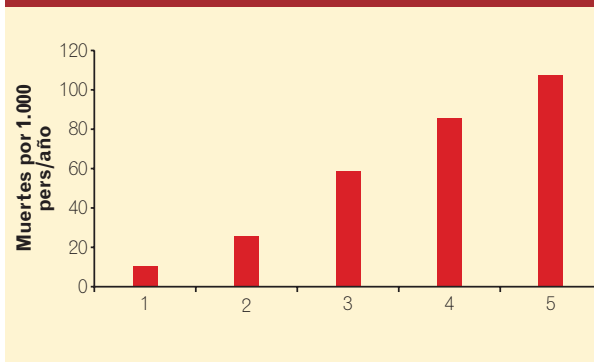


Los sucesos cardiovasculares fatales fueron 70 veces más frecuentes que las muertes por complicaciones microvasculares. La relación entre concentración de glucosa y sucesos macrovasculares es menos directa que con la enfermedad microvascular; el tabaco, la presión arterial, la Pu y el colesterol son los factores más importantes para la enfermedad ateromatosa de los grandes vasos en los pacientes con diabetes.

Los pacientes diabéticos con MAu muestran una mayor incidencia de enfermedad coronaria que los diabéticos normoalbuminúricos o los no diabéticos. Cuando ésta evoluciona hacia Pu, la mortalidad se incrementa un tercio, y más si evoluciona a enfermedad renal terminal (**figura 3-2**). Aunque la MAu es predictiva de la Pu en la DM1 y, por tanto, de lesión renal, esto no es tan claro en la DM2, donde puede representar un estado más generalizado de daño vascular. Se ha sugerido que la MAu en los diabéticos sería un marcador de la disfunción endotelial, haciéndolos especialmente susceptibles a la enfermedad cardiovascular.

Los pacientes con nefropatía incipiente tienen 20 veces más riesgo de desarrollar nefropatía establecida<sup>20</sup>. Estudios prospectivos en diabéticos tipo 1 han identificado una serie de factores de riesgo modificables para el desarrollo y progreso desde la MAu hacia nefropatía franca, como son el mal control glucémico, el descontrol tensional, el tabaco y la hiperlipidemia.

**FIGURA 3-2** • Mortalidad coronaria a 10 años en función de diversas patologías

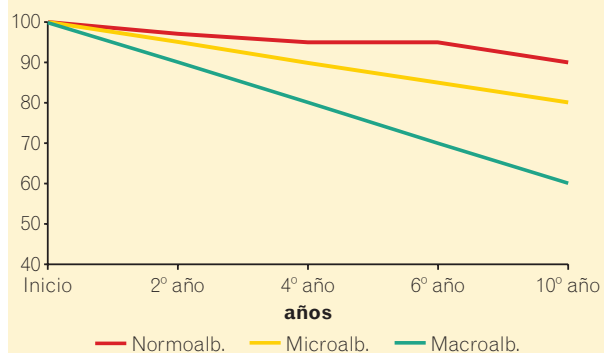


1) Tener 3 factores de riesgo; 2) Enfermedad renal crónica no diabética; 3) diabetes con microalbuminuria; 4) diabetes con macroalbuminuria, y 5) diabetes e insuficiencia renal terminal

La mayoría de los estudios han demostrado un efecto beneficioso del control estricto glucémico en el paso de micro a macroalbuminuria. Estos mismos factores son predictores de la mortalidad cardiovascular para los pacientes ya con micro o macroalbuminuria<sup>21</sup>. Las tasas de mortalidad son mayores en los pacientes con MAu que en los normoalbuminúricos, y en ambos, sensiblemente menores que en los pacientes con nefropatía franca (**figura 3-3**).

Los predictores de mortalidad, aparte de la edad y la duración de la diabetes, son la presencia de neuropatía autonómica, la longitud máxima del período QT y las variaciones de RR en el ECG. En la DM2, los pacientes sufren un alto riesgo de mortalidad,

**FIGURA 3-3** • Tasas de supervivencia a 10 años en función de la tasa de excreción urinaria de albúmina al inicio del estudio



sobre todo cardiovascular y renal. Estos factores predisponentes son similares en ambos tipos de diabetes, aunque en la DM1 se añaden la hipertrofia ventricular izquierda, la disfunción endotelial y la nefropatía diabética<sup>22</sup>. La monitorización de la presión arterial durante 24 horas permite determinar la caída fisiológica de la tensión nocturna, cuya falta se asocia a hipertrofia ventricular izquierda y a futuras complicaciones cardiovasculares. En un seguimiento de 13 años, se ha visto que los pacientes con ritmo circadiano anormal tienen mayor mortalidad que los que lo conservan, a pesar de ajustarlo con los tradicionales factores de riesgo cardiovascular. Hubo una mortalidad de 14 casos de 16 pacientes, un 88%, frente al 45% de los que conservaban la reducción tensional nocturna<sup>23</sup>. En

otros estudios también se ha relacionado la caída del GFR con la alteración del ritmo circadiano en la tensión arterial. La neuropatía autonómica cardíaca está posiblemente en el origen de la alteración tensional nocturna y se le ha relacionado con la isquemia silente nocturna, la prolongación del intervalo QT y a las arritmias fatales<sup>24</sup>.

### Moderador

*Dr. Goicolea, sin duda, un tema importante en el manejo de los pacientes con nefropatía diabética es el uso de hipoglucemiantes orales cuando existe algún grado de insuficiencia renal. ¿Qué puede decirnos al respecto?*

### Dr. Goicolea

La diabetes mellitus es la causa principal de enfermedad renal crónica y terminal en los países desarrollados. Existe, por otra parte, un gran arsenal de medicaciones para tratar la diabetes, incluyendo la insulina, las biguanidas y las sulfonilureas, entre las más antiguas, junto a otras más modernas, como las tiazolidindionas y los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV). En los pacientes con reducciones del filtrado glomerular es necesario disminuir la dosificación de ciertos fármacos, mientras que otros hay que evitarlos totalmente. El acúmulo del componente principal o sus metabolitos<sup>24</sup> puede acarrear hipoglucemias sintomáticas, acidosis láctica y otras complicaciones.



A medida que avanzan los estadios de la insuficiencia renal, hay varias anomalías que afectan al metabolismo de la insulina y de la glucosa. Existe, por una parte, un aumento de la neoglucogénesis hepática, junto a la disminución de la renal. La resistencia periférica aumenta, pero la metabolización de la insulina en los tejidos periféricos disminuye<sup>25</sup>.

**Biguanidas.** La metformina y la fenformina constituyen, en esencia, este grupo. La primera se prescribe ampliamente para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad. La metformina actúa como un agonista para el receptor de la tirosinasa de la insulina. Inhibe la neoglucogénesis hepática, interfiriendo con la oxidación mitocondrial. Se usa en monoterapia o en combinación. Además, se cree que tiene otros efectos cardiovasculares más allá del control sobre la glucosa. Se elimina sin cambios por vía renal, por filtración glomerular y secreción tubular. Su vida media está entre 1,5 y 8,5 horas. No requiere metabolismo hepático, a diferencia de la fenformina. La posibilidad de provocar acidosis láctica contraindica su prescripción en pacientes con insuficiencia renal. La incidencia estimada de ésta es de 0,03 por 1.000 pacientes/año y su mortalidad alcanza el 30-50%. A medida que declina el GFR, se acumula la metformina y el riesgo de acidosis láctica aumenta, sobre todo si además se asocia con edad avanzada, abuso del alcohol, insuficiencia cardíaca congestiva y cualquier condición que provoque hipoxemia. También se han descrito acidosis junto

a fallo renal tras cirugía o tras la administración de contrastes yodados, por lo que se recomienda parar su administración 2-3 días antes de estas situaciones. Tienen como efecto secundario más habitual su mala tolerancia gastrointestinal. Se recomienda no usarlas si la creatinina plasmática es mayor de 1,4 mg/dl en mujeres y 1,5 mg/dl en hombres<sup>26</sup>.

**Tiazolidindionas.** Actúan sobre el receptor activador y proliferador de los peroxisomas (PPAR), disminuyendo la resistencia insulínica. La rosiglitazona se metaboliza en el hígado en 2 metabolitos, ninguno de ellos activo (<1% se elimina por la orina, inalterado). La pioglitazona se metaboliza en hígado en 6 metabolitos, 3 de ellos activos. No hay acumulación de ambos fármacos o sus metabolitos con la insuficiencia renal.

Los efectos secundarios de las tiazolidindionas son los edemas y la insuficiencia cardíaca congestiva. Aumentan el volumen plasmático por retención de sodio y agua, alteran la permeabilidad vascular produciendo una disminución de la hemoglobina y el hematocrito por hemodilución. Asociadas a la insulina, producen vasodilatación, lo que conlleva un aumento de la reabsorción de sodio y la aparición de edemas. No se aconseja su uso en pacientes con fallo cardíaco de grado 3 ó 4 NYHA. En los pacientes con diálisis, las tiazolidindionas pueden facilitar la creación de un tercer espacio por la retención de sodio, pero no se han descrito problemas en una serie de 40 pacientes hemodializados.

**Sulfonilureas.** Han sido el tratamiento principal de la diabetes tipo 2 durante años. Actúan principalmente estimulando la secreción insulínica de las células beta pancreáticas por unión con un receptor que es una subunidad de un canal de potasio ATP sensible<sup>26</sup>.

Se absorben bien por vía oral y se unen a las proteínas del plasma. Esta unión puede reducirse por otras medicaciones, aumentando los niveles libres en plasma. La primera generación de sulfonilureas (clorpropamida, tolbutamida, etc.), actualmente en desuso, se asoció a hipoglucemias severas en pacientes con disfunción renal por acumulación de las mismas. La segunda generación (glibenclamida, glipizida, glimepirida, etc.) se emplea habitualmente, y tiene una duración de acción efectiva de unas 24 horas. La gliburida o la glibenclamida tienen un metabolismo hepático, eliminándose el 50% por las heces y el riñón. Alguno de los metabolitos de la glibenclamida con actividad hipoglucemiante se acumula en los pacientes con fallo renal, pudiendo ocasionar hipoglicemias<sup>26</sup>. La glipizida se metaboliza en el hígado en metabolitos inactivos, no se afecta por la insuficiencia renal y no necesita ajuste de dosis. Es la sulfonilurea de preferencia en casos de disfunción renal moderada. La glimepirida se metaboliza en el hígado en 2 metabolitos, uno de ellos activo. Se elimina por la orina al 60%. Se han descrito hipoglucemias en pacientes con disfunción renal, por lo que hay que tener precaución en su uso.

**Segretagogos no sulfonilureas.** La repaglinida y la nateglinida estimulan la secreción insulínica de las células pancreáticas por un mecanismo diferente al de las sulfonilureas y se metabolizan en el hígado. La repaglinida disminuye la HbA<sub>1c</sub> en alrededor de un 1-2% y no necesita reducciones de dosis con la disfunción renal moderada. Sí, en cambio, la nateglinida, por acúmulo de un metabolito activo. Ésta es menos potente como hipoglucemiante<sup>27</sup>.

**Inhibidores de la alfa-glucosidasa.** Su mecanismo de acción se efectúa inhibiendo una enzima en el borde ciliado del epitelio del intestino proximal, impidiendo la absorción de los disacáridos y mejorando la glucemia postprandial. Su eficacia para bajar la HbA<sub>1c</sub> es discreta, un 0,5% comparados con placebo. La acarbosa es mínimamente absorbida, por lo que en caso de alteración renal, su efecto nocivo es escaso.

**Insulina.** Al contrario que la insulina endógena, que es metabolizada por el hígado, la exógena es eliminada por el riñón. Es filtrada por el glomérulo y reabsorbida por el túbulo proximal. Aquí, en las células epiteliales, es degradada a fragmentos peptídicos que se reabsorben. Hasta que el GFR no baja de 20 ml/min, no existen cambios importantes en el aclaramiento de la insulina, pero con valores inferiores la vida media se incrementa y los requerimientos de insulina disminuyen. Los efectos metabólicos de la insulina duran más y se incrementan los riesgos de hipoglucemias. No existen guías apropiadas para modificar la dosificación de las insulinas a medida



que el GFR disminuye. Es importante monitorizar la glucosa plasmática a menudo cuando la función renal va decayendo, y cambiar las dosis de insulina para evitar la hipoglucemia. Como regla general, se recomienda, cuando el GFR disminuye entre los 50 y los 10 ml/min, reducir la dosis de insulina un 25% y, si está por debajo de 10 ml/min, un 50% de las previas. Cuando se comienza la hemodiálisis, las necesidades de insulina disminuyen por la mejoría de la resistencia periférica que produce la diálisis<sup>25,27</sup>.

**Incretinas.** Son péptidos intestinales que se segregan en respuesta a la ingesta de comida, actuando sobre las células pancreáticas, donde potencian la secreción de insulina estimulados por los nutrientes. Reducen la secreción de glucagón, inhiben el vaciado gástrico y aumentan la masa de células beta. La primera incretina usada en clínica ha sido un agonista del GLP1, la exenatida<sup>28</sup>, que no es degradada por la DPPIV, aumentando por tanto su vida media en gran manera. Añadida a la metformina, reduce la Hb<sub>1c</sub> entre un 0,8 y un 1%, y el peso entre 2 y 3 kg. Otro agonista, la liraglutida, se une a

la albúmina aumentando su vida media, mejorando también la HbA<sub>1c</sub> entre un 0,4 y un 0,7%. Ambas son inyectables subcutáneamente<sup>29</sup>.

Los inhibidores de la DPPIV aumentan el GLIP, impidiendo su degradación. El primero en usarse ha sido la sitagliptina, que reduce la HbA<sub>1c</sub> entre un 0,6 y un 1,1%, sola o añadida a placebo, aunque no reduce peso ni produce prácticamente hipoglucemias. En los pacientes con insuficiencia renal leve, no se precisa ajustar la posología. Si existe una insuficiencia renal moderada, la dosis recomendada es de 50 mg una vez al día, y si el enfermo tiene nefropatía terminal, la dosis diaria será de 25 mg.

En conclusión, existe una amplia oferta de terapias para el tratamiento de la diabetes mellitus, pero la evolución, tanto de la resistencia como de las necesidades de insulina, varía con el tiempo, haciendo necesario un ajuste permanente. Asimismo, al reducirse la función renal, hace necesarios cambios en la dosificación o la no utilización de ciertos hipoglucemiantes. Una monitorización estricta de la glucemia es necesaria para el control de estos pacientes.

## Bibliografía

1. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy from haemodynamics to molecular pathology. *Europ J Invest* 2004; 34: 785-796.
2. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 115-151.
3. Seaquist ER, Gotz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1161-1165.
4. Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene TT, Hallab M et al. Relationship between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994; 43: 384-388.
5. Agius E, Attard G, Shakespeare L, Clark P, Vidya MA, Hattersley AT et al. Familial factors in diabetic nephropathy: an offspring study. *Diabetic Med* 2006; 23: 331-334.
6. Freedman BI, Tuttle AB, Spray BJ. Familial predisposition to nephropathy in African American with non insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Kid Dis* 1995; 25: 710-713.
7. Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I et al. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 126-131.
8. Hovind P, Rossing P, Tarnow L et al. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 911-916.
9. Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000; 133: 585-591.
10. Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL et al. Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int* 2000; 57: 2072-2079.
11. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 687-694.
12. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in Heart disease mortality in US adults. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 1291-1297.
13. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
14. Watkins PJ. Cardiovascular disease, hypertension and lipids. *Br Med J* 2003; 326: 874-876.
15. Ravid M, Neumann L, Lishner M. Plasma lipids and progresión of nephropathy in diabetes mellitus type II: Effect of ACE inhibitors. *Kidney Int* 1995; 47: 907-910.
16. Taskinen MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41(suppl 2): 12-17.
17. Tan CE, Chew LS, Chio LF, Tai ES, Lim HS, Lim SC et al. Cardiovascular risk factors and LDL subfractions profile in type 2 diabetes mellitus subjects with good diabetic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 51: 107-114.
18. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.



19. Donnelly R, Emslie-Smith A, Gardner I, Morris A. Vascular complications of diabetes. *Br Med J* 2000; 320: 1062-1066.
20. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. Ten-year incidence of gross proteinuria in people with diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 916-923.
21. Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK, Deckert T, Hommel E, Kasstrup J et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest* 1986; 9: 85-95.
22. Parving H-H, Oxenboll B, Svendsen PAa, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy: a longitudinal study of urinary albumin excretion rate. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 550-555.
23. Gall M-A, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving H-H. Albuminuria and poor glycemic control predicts mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1303-1313.
24. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dialysis* 2004; 17: 365-370.
25. Macfarlane DP, Paterson KR, Fisher M. Oral antidiabetic agents as cardiovascular drugs. *Diabetes, obesity and metabolism* 2007, 9: 23-30.
26. Inzucchi S. Oral antihyperglycemic therapy for type2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 360-372.
27. Sawicki PT, Berger M. Pharmacological treatment of diabetic patients with cardiovascular complications. *J Int Med* 1998; 243: 181-189.
28. Ranganath LR. The entero insular axis: implications for human metabolism. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 43-56.
29. Deacon CL. Incretin based treatment of type 2 diabetes: glucagon like peptide 1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Diab Obes Metab* 2007; 9 (suppl 1): 23-31.

