



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

CURSO DE ESPECIALIZACION EN ENDOCRINOLOGIA
Y NUTRICION

1979 - 1981

NEFROPATIA DIABETICA: CORRELACION ENTRE EL
PERFIL DE LIPIDOS SERICOS Y EL TIEMPO DE
EVOLUCION.

REYNALDO SANCHEZ TURCIOS

HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
I. M. S. S.

México, D. F.

TEJIS CON
PALLA DE ORIGEN

1981



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
MATERIAL Y METODOS.....	18
RESULTADOS.....	20
DISCUSION.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	29

I N T R O D U C C I O N

La enfermedad vascular es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en la diabetes mellitus. Datos procedentes de un estudio reciente de la Comisión - Nacional Americana de Diabetes sugieren que en los diabéticos es dos veces más frecuente el infarto de miocardio, cinco veces más la gangrena, 17 veces más la insuficiencia renal y 25 veces más la ceguera, comparados - con los no diabéticos. (1)

Dichas estadísticas demuestran la aterosclerosis acelerada aunada a una enfermedad específica denominada - patología microvascular que se presenta en múltiples órganos de la economía en el diabético. Es posible agregar que la clasificación mencionada como macroangiopatía y - microangiopatía, es un tanto artificial para propósitos - clínicos, ya que al parecer la etiología y los mecanismos implicados en el origen de ambas son los mismos. (1) (2)

La causa más importante de morbilidad y mortalidad en los diabéticos está asociada principalmente a la nefropatía diabética denominada glomerulosclerosis nodular descrita por Kimmelstiel y Wilson en 1936. (3)

La diabetes mellitus es una enfermedad que afecta aproximadamente entre 1 y 2 por ciento de la población de los EUA. La patología renal suele estar asociada al diabético y su presentación sucede en diferentes modalidades -

tales como: infección de vías urinarias, necrosis papilar aguda y nefropatía diabética per se que continúa - siendo entidad insuficientemente estudiada sin poder dilucidarse las causas fundamentales que se desencadenan - para engrosar la membrana basal glomerular, como estructura fundamental primariamente implicada y que hoy por - hoy, no se tiene una respuesta al mecanismo intrínseco - que inicia dicha patología.

Antecedentes científicos

Un breve análisis de lo que ha sucedido antes y después de la insulina, nos orienta a pensar que al cabo de medio siglo, el curso clínico de la nefropatía ha mejorado pero sin que su frecuencia sea modificada en forma importante. (4)

Aunque la asociación entre diabetes mellitus y enfermedad renal fue conocida a principios de siglo, la lesión específica glomerular producida por la diabetes, no fue reconocida sino hasta 1936, cuando Kimmelstiel y Wilson describieron 8 casos con nódulos hialinos en el glomérulo renal. Siete de estos pacientes estaban diabéticos, el estado del octavo paciente fue desconocido. Todos los pacientes tenían proteinuria y síndrome nefrótico. Estos autores sugirieron una correlación clinicopatológica. (5)

En los inicios de 1940, varios autores confirmaron la existencia de la lesión nodular en el diabético, pensando que el nódulo fuera específico para la diabetes.

(6) (7) (8)

Algunos investigadores encontraron que la glomerulosclerosis difusa fue la lesión más frecuente de la diabetes y que la lesión nodular constituía la lesión pre -- via. (4)

De hecho solamente de 10 a 25 por ciento de los diabéticos mostraban lesión nodular. Aproximadamente por la misma época, varios autores reportaron la existencia de eosinofilia importante y con frecuencia lesión nodular en el glomérulo del diabético denominándola de diferentes maneras: lesión exudativa, lesión hialina fibrinoide, cápsula gotosa, capa fibrinoide, medias lunas hialinas, al parecer todas las variantes con el mismo cambio morfológico. Más adelante el microscopio electrónico reveló un engrosamiento generalizado pero irregular de los capilares periféricos de la membrana basal. (4)

Kimmelstiel y Wilson describieron la lesión nodular -- bajo el término de glomerulosclerosis intercapilar, (9) -- subsecuentemente éste fue reafirmado por Guilman en 1959.

En opinión de muchos cruce la lesión denominada es -- clerosis difusa y nodular del mesangio es intracapilar y este debate continúa. (4)

Algunos autores definen por separado la glomerulosclerosis difusa (engrosamiento mesangial sin nódulos), - engrosamiento de la membrana basal capilar glomerular, - microaneurismas capilares glomerulares, nódulos de Kimmelstiel-Wilson, lesiones exudativas y adhesiones glomerulo -- capsulares.

Con objeto de evitar esta controversia con terminología confusa, en parte, algunos autores consideran que el término glomerulosclerosis diabética debe aplicarse a toda lesión glomerular producida por diabetes. (4)

Puesto que la terapéutica con insulina ha venido a -- prolongar la vida del paciente diabético, se hace énfasis en el diagnóstico temprano de la diabetes y se han estudiado los cambios tempranos de la glomerulosclerosis diabética, dándosele más importancia últimamente, a la lesión difusa.

La correlación entre hallazgos clínicos y la lesión - morfológica ha sido pobre como resultado de las múltiples e incorrectas definiciones que se han dado a cada componente morfológico de la glomerulosclerosis diabética y a la exclusividad aplicada al nódulo de Kimmelstiel-Wilson como único criterio diagnóstico, a pesar del hecho de que tales nódulos, son representantes primarios y que en el estadio -

terminal de la glomerulosclerosis diabética existe una lesión difusa.

Con la finalidad de poner en orden la situación, - Bloodworth decidió que factores no descubiertos podrían conducir a un análisis morfológico sobre la enfermedad renal y estudió los riñones de 1,000 diabéticos obtenidos por biopsia incluyendo un estudio estadístico de 200 autopsias. (4)

El estudio mostró los siguientes resultados:

1. Nódulo de Kimmelstiel-Wilson

Esta lesión fue originalmente definida como una "hialinización del glomérulo confinada al centro de un lóbulo", enfatizando en estudios posteriores, la localización periférica del nódulo y a menudo varios nódulos de diferentes tamaños en el mismo glomérulo, con capilares reducidos en número y orientados a la periferia del nódulo hialino. La mayoría de estos nódulos variaron en tamaño desde 40 a 100 micras de diámetro, pero algunos fueron mayores y ocuparon más de la mitad del glomérulo. Con frecuencia mostraron múltiples adherencias a la cápsula de Bowman. Desafortunadamente para propósitos diagnósticos, solo una minoría de riñones mostraron la típica lesión de Kimmelstiel-Wilson. Los reportes indican que solamente de 9 a 25 por ciento de los pacien-

tes diabéticos desarrollan tales nódulos. En este estudio 25 por ciento de los casos tuvieron por lo menos un nódulo, pero sólo el 9 por ciento de esos glomérulos tuvieron nódulos de Kimmelstiel-Wilson.

2. Glomerulosclerosis diabética obliterante

Esta entidad se encontró en el estadio terminal de una glomerulosclerosis ya sea benigna o acelerada, en la cual la mayoría de los glomérulos se hallan isquémicos debido a la combinación de la presión ejercida por el excesivo material depositado en la membrana basal y a la esclerosis arterio y arteriolar de los vasos renales.

3. Lesión exudativa

En esta lesión la mayoría de los glomérulos se encontraron isquémicos debido a una esclerosis arterial y arteriolar, con hialinización celular, difusa e irregular que en ocasiones remeda una glomerulonefritis por lupus eritematoso sistémico.

4. Adhesiones glomerulocapsulares

Se caracteriza por áreas de fibrosis asociada a depósitos exudativos, que por lo general unen la periferia de los capilares glomerulares con la capa externa de la cápsula de Bowman. Tanto el epitelio visceral como el parietal están ausentes y con frecuencia, grandes microaneurismas o nódulos

los de Kimmelstiel-Wilson se encontraron adyacentes a estas adherencias.

5. Microaneurismas capilares glomerulares

Los microaneurismas varían de 50 a 100 micras de diámetro, y por su tamaño están limitados por la cápsula de Bowman y en ocasiones cerca del orificio del túbulo proximal. Durante su proceso expansivo se considera que existe una formación de novo de membrana basal. Bloodworth considera esta idea dado que el área de superficie del microaneurisma es hasta 50 veces mayor que lo normal, lo que -- confirma una síntesis de novo de membrana basal durante la formación de un microaneurisma. El tiempo necesario para esta formación en el humano se ha estimado de pocos días a varias semanas y que su organización conducirá a la formación de los grandes nódulos de Kimmelstiel-Wilson.

En el curso clínico de la nefropatía diabética se ha observado que la proteinuria es el primer signo de enfermedad renal; que el trastorno renal evidente se presenta con moderada rapidez y, subsecuentemente, la fase terminal de la insuficiencia renal crónica es más rápida en los meses inmediatos. La muerte ocurre, inexorablemente, en el transcurso de los siguientes doce meses. (10)

Dada la importancia de la patología renal en la Diabetes mellitus, consideramos conveniente analizar la frecuencia de la nefropatía en la población diabética de la Clíni-

ca de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS.

Cambios funcionales y morfológicos iniciales en la nefropatía diabética

En los últimos años muchos estudios han demostrado que existen cambios funcionales y morfológicos a nivel renal antes que la nefropatía diabética se haga evidente. (11 a 13)

Los cambios en la membrana basal glomerular son observados en el paciente diabético después de un período relativamente largo, ya que el análisis de sujetos con -- diabetes de corta duración no evidencia cambios químicos -- en la membrana basal glomerular. (4)

Diversos investigadores en varias disciplinas sostienen que la hipótesis metabólica es la desencadenante de la microangiopatía; la cual considera que la alteración capilar se debe a una verdadera consecuencia o complicación por la deficiencia de insulina, y no a una entidad por separado.

Vamos a revisar de manera breve los eventos metabólicos que podrían ser responsables de la lesión de la membrana basal, enfocando nuestra atención sobre los factores reguladores principales de este proceso: la glucosa y la hormona del

crecimiento.

La hiperglucemia, consecuencia rápida y obvia de la deficiencia de insulina, es desviada de las vías metabólicas insulino-dependientes a otras que no requieren esta hormona; un ejemplo de esta situación es la glucosilación no enzimática de la hemoglobina, la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), que tiene gran afinidad por el oxígeno produciendo hipoxia tisular crónica. (15) (16) (17)

Por otro lado en el estado diabético se ha observado un incremento en la actividad de la enzima glucógeno sintetasa (glucosil transferasa) en el riñón diabético, resultando en una sobreproducción de glucógeno renal; en consecuencia existen membranas ricas en carbohidratos, siendo entonces una complicación de la hiperglucemia. (19)

Otro factor metabólico sería los niveles elevados de hormona del crecimiento, que pudiera estar implicada en la alteración de la membrana basal. Es conocido que la hormona del crecimiento estimula la síntesis proteica y que los ribosomas del riñón diabético muestran mayor actividad que la normal. Tales manifestaciones se reducen con un cuidadoso control metabólico el cual retarda la aparición de estas complicaciones severas de la diabetes. (19) (20)

Esto lleva de la mano a pensar que la supresión farmaco-

lógica de la hormona del crecimiento sería una herramienta terapéutica importante en la prevención de las complicaciones, pero hasta el momento los resultados han sido oscuros ya que, por ejemplo, la somatostatina (factor inhibidor de la liberación de hormona del crecimiento) tiene otros efectos inhibitorios en el resto de la economía; la otra posibilidad sería la extirpación quirúrgica de la hipófisis, que ha producido resultados desalentadores.

Varios investigadores han reportado una elevación de la tasa de filtración glomerular en la diabetes, entre ellos Stalder y Schmid en 1959, Stalder y col. en 1960, en los niños diabéticos recién diagnosticados. Moguensen, en 1971, hizo la misma observación en diabéticos jóvenes también de reciente diagnóstico. Esto también se ha demostrado en perros pancreatectomizados. (11) (12) (13) (21)

Este aumento en la tasa de filtración glomerular ha sido evidente cuando existe un descontrol del estado diabético, sin embargo el tratamiento con insulina normaliza la tasa de filtración glomerular. (22) (23)

Con objeto de explicar la elevación de la tasa de filtración glomerular se han expuesto varios mecanismos: Brochner y Mortensen (1973), han demostrado que durante la hiper-

glucemia moderada se produce una elevación importante de la tasa de filtración glomerular, lo que no acontece en la fase de normoglucemia en el mismo sujeto; en este hecho se observa el papel que desempeña la glucosa. Otro enfoque para explicar el aumento de la tasa de filtración glomerular es la elevación de varias hormonas; una de estas, es la hormona de crecimiento (GH) que se secreta en exceso en la diabetes mellitus; más aún en los procesos de descompensación aguda. Se ha observado que la GH aumenta la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal. Otro apoyo a esta opinión es que en la acromegalia está elevada la tasa de filtración glomerular . (24) Otra hormona implicada es el Glucagon, que produce un aumento en la tasa de filtración glomerular; además, esta hormona está aún más elevada en los estados de un pobre control metabólico, aunado al hecho que la diabetes mellitus se ha considerado una enfermedad bihormonal. (25) Otras hormonas tales como las catecolaminas, renina y angiotensina II pueden tener una gran influencia en la fisiopatología del riñón diabético, pero hoy por hoy sus efectos son desconocidos. (26) (27)

Uranga y del Castillo en 1977 sugirieron en perros pancreatectomizados, la presencia de una sustancia llamada glomerulopresina (ácido glucurónico conjugado producido en el hígado) responsable de el aumento de la tasa de filtración glomerular. (21)

Un cambio morfológico observado es el incremento del tamaño renal en las etapas tempranas de la diabetes, producido por un alargamiento glomerular fenómeno entendido - por muchos autores como neoangiogénesis -que incrementa la superficie de filtración- con el consecutivo aumento en la tasa de filtración glomerular.

Mogensen, en 1976, sugirió que la elevación de la tasa de filtración glomerular es producido por la combinación de: a) Aumento del área de filtración y b) Aumento de la presión de filtración.

La conclusión general es que el aumento de la tasa de filtración glomerular se mantiene alta o normal durante muchos años hasta que posteriormente sobreviene la proteinuria y subsecuentemente, la insuficiencia renal.

La proteinuria, predominantemente albúmina, es un parámetro importante para valorar la función renal. Los exámenes rutinarios de orina sólo detectan concentraciones de albuminuria superiores a 10-15 mg por 100 ml; por tanto cantidades inferiores no son detectables.

La introducción del radioinmunoensayo sensible para albúmina sí podría medir concentraciones inferiores y entonces valorarla con mayor exactitud la cantidad de albúmina en orina antes que se haga evidente desde el punto de vista clínico.

Keen y col en 1969 demostraron aumento importante en la excreción de albúmina en la diabetes tipo II recién diagnosticada.

Con respecto al tiempo de aparición de la proteinuria, la literatura médica comunica resultados discrepantes, en general, la mayoría de autores y nuestro estudio están de acuerdo en que a mayor tiempo de evolución de la diabetes, mayor posibilidad de encontrar proteinuria o evidencia clínica de nefropatía.

Respecto a la evolución de la nefropatía diabética no existe una respuesta definitiva. Mogensen finalmente sugiere que el paso de proteinuria asintomática a proteinuria clínica (síndrome nefrótico), ocurre rápidamente; sin embargo, los estudios de Viberti en 1979 sugieren que existe un aumento gradual de la excreción de albúmina. (30) Un factor que consideramos conveniente comentar es la gran diferencia entre sujetos diabéticos y no diabéticos ante una situación estresante; una carga de ejercicio impuesta a un paciente diabético, produce excreción importante de albúmina, principalmente al final de éste, lo que no sucede con el sujeto no diabético. Por tanto parece ser que el ejercicio es una prueba para desenmascarar una proteinuria no detectable hasta ese momento en condiciones ordinarias. (31) (32)

Otro hecho que se ha cuestionado es si se trata de una -

proteinuria glomerular o tubular, pero los estudios han demostrado que se trata de una proteinuria glomerular en su fase inicial, ya que las dos pruebas para valorar la función tubular proximal (B_2 microglobulinas y excreción de lisozimas) son normales, pero posteriormente se vuelven anormales cuando existe proteinuria evidente y aumento en los niveles de azoados y en donde la tasa de filtración glomerular ya está reducida. (33)

Estos hallazgos sugieren que la proteinuria glomerular clásica se mantiene hasta que se inicia un marcado deterioro de la función renal, existiendo en este punto una convergencia de la proteinuria tubular y glomerular.

Con relativa sorpresa observamos que existen pocos estudios para investigar el origen de la proteinuria en el paciente diabético. Brenner y col. en 1977, consideraron tres factores que pueden afectar el paso de la albúmina u otras proteínas a través de la pared capilar glomerular: 1. El número y radio de los poros glomerulares, y el tamaño molecular. 2. La determinante hemodinámica del aumento de la tasa de filtración glomerular. 3. La carga eléctrica molecular existente en la pared del capilar glomerular.

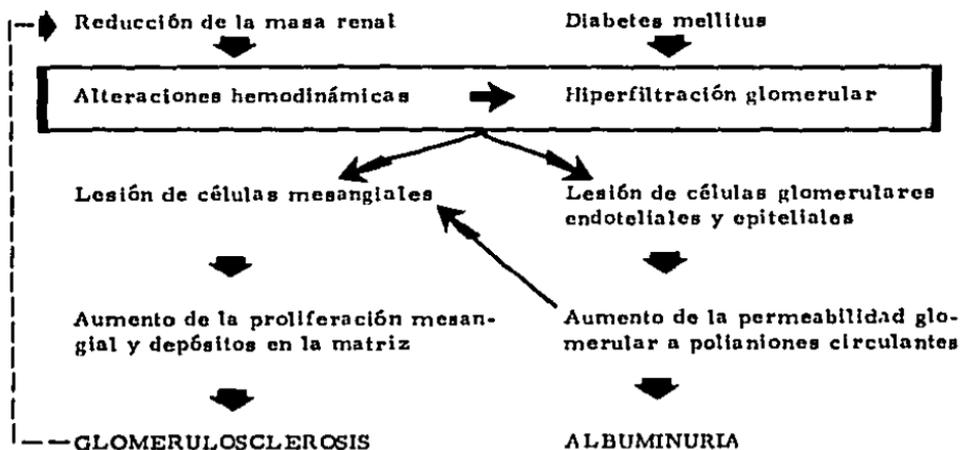
Mogensen en 1971, encontró que el tamaño y el número de los poros endoteliales eran normales; sin embargo,

implicó a la tasa de filtración glomerular y la fracción de filtración como los factores inicialmente anormales - en dicha constelación patológica.

Como se mencionó, varias hormonas parecen estar implicadas en esta situación ya que la angiotensina II, renina, epinefrina y norepinefrina han inducido albuminuria en la rata, aunque, como sucede siempre, la extrapolación - animal al hombre no es exacta. Existen hechos que apoyan - este fenómeno: Keen y Baldwin en 1956 fueron capaces de - producir albuminuria en el hombre con la infusión de catecolaminas, por otro lado, en el paciente diabético pobre - mente controlado y en la cetoacidosis diabética existe albuminuria característicamente elevada, ya que, como se sabe, durante esta tormenta metabólica existe una elevación - importante de las catecolaminas plasmática y urinaria, sugiriendo que existe una relación causa-efecto. (29)

El tercer factor, la carga molecular en la pared capilar sobre la permeabilidad glomerular en la diabetes, es desconocido.

En resumen, la elevación del transporte transglomerular de albúmina es muy probablemente debido al factor hemodinámico (aumento de la tasa de filtración glomerular), el cual podría estar mediado por factores hormonales.



Esquema de las vías potencialmente implicadas en la alteración de la estructura y función glomerular. (34)

Síndromes hiperlipoproteinémicos

El colesterol y triglicéridos procedentes de la dieta, penetran a la circulación en forma de quilomicrones, los cuales son partículas lipoproteicas (800 a 5,000 Å) con una densidad menor de 1,006 g/ml. Cuando los quilomicrones llegan al tejido adiposo, son hidrolizados en un 80% por la enzima lipoprotein lipasa, produciendo ácidos grasos libres. Estos penetran a la célula, donde son re-esterificados y almacenados en forma de triglicéridos.

La lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), o beta lipoproteína tiene una densidad menor de 1,006 g/ml y su tamaño molecular es de 300-800 Å. Su función principal es el transporte de triglicéridos que han sido sintetizados.

La lipoproteína de baja densidad (LDL) o prebeta lipoproteína, es sintetizada a partir de la lipoproteína de muy baja densidad, por efecto de la enzima lipoprotein lipasa, la cual transporta esencialmente colesterol. Este transporte es facilitado por la enzima lecitín colesterol aciltransferasa (LCAT).

La clasificación de las hiperlipoproteinemias fue propuesta por Fredrickson y Less en 1964. Esta clasificación - está basada en la concentración plasmática de la lipoproteína, cuyo aumento puede ser primario como consecuencia a una alte-

ración inherente al metabolismo de los lípidos o secundario a una patología subyacente. (41) (42)

Objetivos

1. Valorar la frecuencia de la nefropatía como complicación crónica de la diabetes mellitus.
2. Valorar la posible correlación etiopatogénica entre nefropatía diabética e hiperlipoproteinemia en sus diferentes manifestaciones fenotípicas.

Pacientes y método

Se estudiaron 61 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus controlados en la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS en forma prospectiva, entre los meses de diciembre de 1980 y agosto de 1981; de ellos, 54 correspondieron al tipo II y 7 al tipo I,

Dentro del grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo II, 24 correspondieron al sexo femenino y 30 al masculino; la edad osciló entre 24 y 74 años y la evolución varió entre menos de un año y 30 años.

Entre los pacientes con diabetes mellitus tipo I, 4 fueron del sexo femenino y 3 del masculino, la edad osciló entre 16 y 23 años y la evolución varió entre menos de un año y 13 años.

Todos los pacientes fueron incluidos al azar en el estudio. Se determinó simultáneamente en sangre: urea, creatinina y perfil de lípidos; y en orina: albuminuria y depuración de creatinina en 24 horas.

De acuerdo al resultado de estos exámenes, los pacientes fueron clasificados sin tomar en cuenta la presencia o ausencia de síntomas y signos derivados del síndrome urémico.

Se consideró que el paciente presentaba nefropatía, al cumplir alguno de los siguientes requisitos:

1. Creatinina sérica por arriba de los límites considerados normales en nuestro laboratorio (1.2 mg%).

2. Albuminuria cuantitativa o cualitativamente demostrada, siempre que coexistiera con disminución en la depuración de creatinina, la que sólo fue aceptada como válida cuando fuera determinada por un volumen urinario correspondiente a las 24 horas.

Los lípidos sanguíneos fueron clasificados como normales o anormales y las hiperlipoproteinemias se separaron en 5 categorías de acuerdo a la clasificación de Fredrickson. Se tabuló la incidencia de nefropatía contra cada tipo de hiperlipoproteinemia encontrada, lo mismo que contra cada lipoproteína en particular. Igualmente se relaciona la incidencia de nefropatía contra los niveles de colesterol y triglicéridos.

La relación entre la incidencia de nefropatía y otras com-

plicaciones de la diabetes mellitus serán publicadas posteriormente.

Se tabuló también la incidencia de nefropatía diabética contra la duración de la diabetes mellitus, independientemente del perfil de lípidos encontrado; también relacionamos esa frecuencia contra el tipo de diabetes presentada por cada paciente.

Resultados

De los 61 pacientes estudiados 24 tenían la incidencia de acuerdo al tipo de diabetes puede verse en la tabla I.

Tabla I . Tipo de diabetes y nefropatía

<u>Tipo</u>	<u>Nefropatía (-)</u>		<u>Nefropatía (+)</u>		
D. mellitus tipo I	5	(71.4%)	2	(28.6%)	100%
D. mellitus tipo II	32	(59.2%)	22	(40.8%)	100%

El 28.6% de los pacientes con diabetes mellitus tipo I presentó trastornos de la función renal comparado con 40.8% de diabéticos tipo II.

En esta relación no se tuvo en cuenta el tiempo de evolución de la diabetes mellitus, lo cual puede observarse en la tabla II.

Tabla II. Tiempo y nefropatía

<u>Evolución (años)</u>	<u>Nefropatía (-)</u>	<u>Nefropatía (+)</u>
- 5 años	16 (88.8%)	2 (11.2%)
5-10 años	11 (68.7%)	5 (31.2%)
+ de 10 años	10 (58.8%)	17 (41.2%)

La incidencia de nefropatía aumenta a medida que se prolonga la duración de la diabetes, desde una incidencia de 11.2 % en pacientes con menos de 5 años de evolución hasta 41.2 % en pacientes con evolución mayor de 10 años.

El análisis de la incidencia de acuerdo a la anomalía en los lípidos sanguíneos se inició valorando esa incidencia en presencia de hipercolesterolemia y/o de hipertrigliceridemia, en las tablas III y IV respectivamente.

Tabla III. Hipercolesterolemia y nefropatía

<u>Colesterol</u>	<u>Sin nefropatía</u>	<u>Con nefropatía</u>
Normal	28 (73.6%)	10 (26.4%)
Elevado	9 (40.9%)	14 (59.1%)

Tabla IV. Hipertrigliceridemia y nefropatía

<u>Triglicérido</u>	<u>Sin nefropatía</u>	<u>Con nefropatía</u>
Normal	16 (72.7%)	6 (27.3%)
Elevado	21 (53.8%)	18 (46.2%)

La incidencia aumenta con la elevación de ambos componentes: colesterol y triglicéridos, siendo más notorio en la relación para el caso del colesterol, donde casi el 60 por ciento de los pacientes con hipercolesterolemia presentaron nefropatía diabética, comparada con 26 por ciento que la presenta entre los que mantienen normal el colesterol.

Al analizar la frecuencia de nefropatía diabética de acuerdo al perfil de lipoproteínas se obtuvieron los siguientes resultados en la tabla V:

Tabla V Hiperlipoproteinemia y nefropatía

<u>Lipoproteínas</u>	<u>Sin nefropatía</u>	<u>Con nefropatía</u>
Normal	16 (72.2%)	6 (27.8%)
Elevadas	21 (53.8%)	18 (46.2%)

El 46.2 por ciento de los pacientes con hiperlipoproteinemia presenta deterioro de la función renal comparada con el 27.8 por ciento de pacientes con perfil de lípidos normal. Al analizar la incidencia para cada tipo de hiperlipoproteinemia se obtuvieron los siguientes datos:

Normal=6; IIa = 1; IIb = 3; III = 6 y IV = 8.

La hiperlipoproteinemia de tipo IV fue observada con más frecuencia entre los pacientes que presentaron nefropatía. Para cada tipo de lipoproteína en particular se obtuvieron los siguientes datos expresados en las tablas VI, - VII y VIII.

Tabla VI

<u>Betalipoproteína</u>	<u>Sin nefropatía</u>	<u>Con nefropatía</u>
Normal	17 (62.9%)	10 (37.9%)
Elevada	20 (58.8%)	14 (41.2%)

Tabla VII

<u>Pre betalipoproteína</u>	<u>Sin nefropatía</u>	<u>Con nefropatía</u>
Normal	18 (69.2%)	8 (30.2%)
Elevada	19 (54.2%)	16 (45.8%)

Tabla VIII

<u>Alfa lipoproteína</u>	<u>Sin nefropatía</u>	<u>Con nefropatía</u>
Normal	36 (61%)	23 (39%)
Elevada	1 (50%)	1 (50%)

Se observa una frecuencia aumentada de nefropatía en los pacientes con cifras más altas de betalipoproteína y de prebetalipoproteína; para el caso de las alfa lipoproteína el escaso número de pacientes con valores altos no permitió sacar datos dignos de confianza.

Discusión

En nuestro estudio se encontró mayor incidencia de nefropatía diabética, en la diabetes tipo II, quizá como resultado de la mayor duración de la diabetes, aunque la diabetes tipo I, dadas sus características por se es más severa y tiende a desarrollar complicaciones crónicas con mayor frecuencia y en menor tiempo de evolución; aunque - nuestro estudio encontró diabéticos tipo I con 13 años de evolución, su incidencia fue de 28.6 por ciento en comparación con la diabetes mellitus tipo II cuya incidencia fue de 40.8 por ciento, teniendo esta un tiempo mayor de evolución hasta de 30 años. Dichos resultados están de acuerdo con la literatura reportada hasta el momento en que dicha incidencia aumenta con respecto al tiempo de evolución de la diabetes. Otra situación que observamos en la mayoría de las publicaciones es que los estudios se han realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo I: los que se han realizado en diabéticos con cuadro clínico correspondiente al tipo II, han considerado que el promedio de mayor incidencia de nefropatía diabética se encuentra aproximadamente a los 15 ± 5 años. Nuestro estudio con este dato es concluyente, ya que la incidencia aumentó cuando el tiempo de evolución fue mayor de 10 años, (41.2%) en comparación con la incidencia - cuando el tiempo de evolución es menor de 5 años (11.2%)

¿Cuál puede ser el origen que desencadena este trastorno o cuál es el factor o factores que dan pie al desarrollo de la nefropatía diabética? Esto ya ha sido ampliamente analizado al principio de este trabajo. Pero consideramos que uno de nuestros objetivos es tratar de hacer una correlación etiopatogénica con respecto al metabolismo de los lípidos y en efecto a las hiperlipoproteínas. Considerando la tabla III, vemos que existe una mayor incidencia en la hipercolesterolemia, situación que tal vez esté más relacionado con la edad que con la misma diabetes. Es sabido que al colesterol se le ha atribuido mayor etiología en relación con el desarrollo de la arteriosclerosis, aunque este problema continúa sin poder dilucidarse, y únicamente existen resultados estadísticos.

Los triglicéridos no se quedan atrás, ya que su incidencia es de 46.2 por ciento (tabla IV). Esta frecuencia aumenta cuando aumentan en forma combinada los dos elementos. Ambas anomalías, la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, son comunes en la diabetes mellitus. Esta situación es secundaria a una deficiencia de insulina y quizás el problema primario sea una deficiencia en la activación de la lipoproteín lipasa, enzima responsable de la hidrólisis de los triglicéridos, de los quilomicrones y de la lipoproteína de muy baja densidad

(VLDL), y está implicada en la lesión de la célula endotelial.

La anormalidad de las lipoproteínas, transportadoras de estos componentes (colesterol y triglicéridos), cuyas anormalidades van de la mano con ambos.

En nuestro estudio se encontró que 46 por ciento de los pacientes con hiperlipoproteinemia presentaban nefropatía diabética, siendo la más frecuente el tipo IV (8 pacientes) seguida por la de tipo III; de estas dos anormalidades, la tipo IV, está de acuerdo con lo reportado por la mayoría de autores, y le sigue la tipo III. Esta situación probablemente esté relacionada con la aparición de microangiopatía a nivel renal dadas estas anormalidades de las lipoproteínas por la hiperglucemia, en parte, y por otra debido a la deficiencia de insulina, aunque el factor obesidad que no fue analizado, pudiera ser un factor predisponente en la génesis de la alteración de las hiperlipoproteinemias.

Respecto al tipo de lipoproteína en particular en relación a la nefropatía diabética, se observa la frecuencia de esta última es mayor, en los pacientes que presentan niveles altos de prebeta y betalipoproteínas; la relación que guarda esta alteración tal vez es mucho más compleja de lo que se considera, ya que la interacción entre la deficiencia de la lipoproteína lipasa y la prebeta a nivel de los receptores celulares se

encuentra todavía en el campo de la especulación. Aunque la deficiencia de insulina, como causa primaria, ocasiona inactividad en la enzima lipoprotein lipasa, esta inactividad produce niveles altos de prebeta y beta y dichas alteraciones inducen en forma directa o indirecta - la génesis de la microangiopatía a nivel renal.

Bibliografia.

- 1 Colwell J.A., Halushka, Sarji KE.: Vascular Disease in Diabetes. Arch Intern Med. 139:225-230, 1979.
- 2 Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl. J. Med. 295:240, 1975.
- 3 Viberti GC.: Early functional and morphological changes in nephropathy. Clinical Nephrology. 12:47, 1979.
- 4 Bloodworth JMB.: A re-evaluation of diabetic glomerulosclerosis 50 years after the discovery of insulin. Human Pathology. 9:439-453. 1978.
- 5 Kimmelstiel., and Wilson, C.: Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. Am. J. Path., 12:83, 1936.
- 6 Gellman, D.D. Pirani, C.L. Soothill, J. P., Muehrcke, R.C. and Kark RM.: Diabetic nephropathy: a clinical and pathologic study based on renal biopsies. Medicine. 38:321, 1959.
- 7 Bloodworth, JMB.: Diabetes mellitus. Extra-pancreatic pathology. Endocrine Pathology. 1968. p. 330.
- 8 Thomsen, A.C.: The Kidney in Diabetes Mellitus. Copenhagen, Munksgaard. International Bookseller. 1965.
- 9 Allen, A.C.: So called intercapillary glomerulosclerosis- a lesion associated with diabetes mellitus. Arch. Path., 32:33, 1941.
- 10 Kussman MJ, Goldstein H. Gleason RE.: The Clinical course of diabetic nephropathy. JAMA 236:1861-1863, 1976.
- 11 Mogensen C.E. Kidney function and glomerular permeability to macromolecules in early juvenile diabetes. Scand. J. Clin. Lab Invest. 28:79, 1971.
- 12 Mogensen C.E.: Glomerular filtration rate and renal plasma flow in long term juvenile diabetics without proteinuria. Br. Med. J. 4, 257, 1972.

- 13 Ditzel J., Junker K.: Abnormal glomerular filtration rate, renal plasma flow and renal prorein excretion in recent and short-term diabetics. *Br. Med. J.* 2:13, 1972.
- 14 Mogensen C.E.: Glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term and long-term juvenile diabetes mellitus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 28:91, 1971.
- 15 Spiro, R.G.: Search for a biochemical basis of diabetic microangiopathy. *Diabetologia* 12:1-14, 1976.
- 16 Spiro, R.G.: Role of insulin in two pathways of genease metabolism: In vitro glucosamine and glycogen synthesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 82: 366-73, 1956.
- 17 Gajdas A.: Les hémoglobines glycolysées leur importance hez le diabetique. *La Nouvelle Presse Médicale*, 14-28. 1979.
- 18 Spiro, R.G., Spiro MJ.: Effect of diabetes on the biosynthesis of the renal glomerular basement membrane : Studies on the glucosyl transferase. *Diabetes* 20: 641-48, 1971.
- 19 Hansen AP.: Normalization of growth hormone hyperrespanse to exercise in juvenile diabetics after "normalization" of blood
- 20 Lundback, K.: Growth hormone and diabetic angiopathy. In blood vessel disease in diabetes mellitus. Lundback, K., and Keen, H., Eds. Milan, Il Ponte, 1971, pp 344-372.
- 21 Del Castillo, Fuenzalida R., Uranga J.: Increased glomerular filtration rate and glomerulopressin activity in diabetic dogs. *Horm. Metab. Res.* 9, 46, 1977.
- 22 Mogensen CE., Andersen MJ.: Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenile diabetic: Normalization by insulin treatment. *Diabetologia* 11:221, 1975.
- 23 Parving H H et al.: The effect of metabolic regulation on microvas-

- cular permeability to small and large molecules in short-term juvenile diabetic. *Diabetologia* 12: 161, 1976.
- 24 Corvilain J., Abramow M.: Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man. *J. clin. Invest.* 41, 1230, 1962.
- 25 Parving H.H., Christiansen J. S., Noer I., Tronier B., Mogensen C. E.: The effect of glucagon infusion on kidney function in short-term juvenile diabetics. *Diabetologia* 14, 260, 1978b.
- 26 Bohrer M. P., Deen W. M., Robertson C.R., Brenner B. M.: Mechanism of angiotensin II -induced proteinuria in the rat. *Am. J. Physiol.* 2, F13, 1977.
- 27 Eisenbach G.M., Van Liew J. B., Boylan J. W.: Effect of angiotensin on the filtration of protein in the rat kidney: A micropuncture study. *Kidney Int.* 8, 80, 1975.
- 28 Westberg, N.G.: Biochemical alterations of the human glomerular basement membrane in diabetes. *Diabetes* 25: 920-924, 1976.
- 29 Keen H., Chlouverakis C., Fuller J., Jarrett R.J.: The concomitants of raised blood sugar: studies in newly-detected hyperglycaemics. II. Urinary albumin excretion, blood pressure and their relation to blood sugar levels. *Guy's Hosp. Rep.* 118, - 247, 1969.
- 30 Viberti G.C. et al.: Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and B₂-microglobulin in insulin-dependent diabetes. *New Engl. J. Med.* 300, 368, 1979.
- 31 Mogensen C.E., Vittinghus E.: Urinary albumin excretion during exercise in juvenile diabetes. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 35, 295, 1975.

- 32 Viberti G. C., Jarrett R. J., McCartney M., Keen H.: Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise - in diabetic subjects. *Diabetologia* 14, 293, 1978.
- 33 Farr M. , Wardle E.N., Wilkinson K.: Lysozymuria in diabetes. *Br. med. J.* 1, 624, 1976.
- 34 Symposium steno memorial Hospital Copenhagen. September 1980. The kidney in diabetes. *Act. Endocrinol.* 97: Suppl. 242, 1981.
- 35 Winaver J, Teredesai P., Foldman HA, et al: Diabetic Nephropathy as the mode of presentation of diabetes mellitus. *Metabolism* 28:1023-1030, 1979.
- 36 Jones RH, Hayakawa H, Mackay JD. et al: Progression of diabetic Nephropathy. *Lancet* 26: 1105, 1979.
- 37 Jervell J. Dahl BO, Flatmark: Renal transplantation in insulin-dependent diabetics *Lancet* 28: 915,917, 1978.
- 38 Herf V., Pohl SL, Sturgill B et al: An evaluation of diabetic and pseudodiabetic glomerulosclerosis. *Am. J. Med.* 66: 1040-1045, 1979.
- 39 Nakamura R, Saruta T., Yamagami K. et al: Renin and the juxtaglomerular apparatus in diabetic nephropathy. *J. Am. Ger. Soc.* 26: 17-21, 1978.
- 40 Goldstein DA, Massry SG: Diabetic nephropathy. *Nephron* 20: 286-296, 1978.
- 41 Fisher WR, Truitt DH: The common hiperlipoproteinemias. An understanding of disease mechanisms and their control. *Ann. Intern. Med.* 85: 497-508, 1976.
- 42 Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS: The familial hiperlipoproteinemias. In stanbury JB, wyngaarden JB, Fredrickson DS:

The metabolic basis of inherited diseases. Mc Gran-Hill
book company, 4th Edit. 1978. p. 604.