

11227
149



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

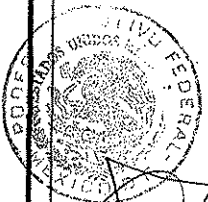
ESTADO ACTUAL DE LA PREVENCION Y TRATAMIENTO
DE LA NEFROPATIA DIABETICA.

T E S I S I N A

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :

DRA. LUZ ADRIANA MOJICA RODRIGUEZ

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO CENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

TITULAR DEL CURSO: DR. CESAR RIVERA BENITEZ



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SEPTIEMBRE DE 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

ESTADO ACTUAL DE LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

AUTOR



Dra. Luz Adriana Mojica Rodríguez

ASESOR DE TESIS



Dr. César Rivera Benitez

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por haberme permitido llegar hasta aquí.

A ti, por que no me has dejado sola en un solo momento de mi vida, con tu presencia me recuerdas que Dios existe.

A mi madre, ejemplo de tenacidad y fortaleza, a ti te debo todo lo que soy.

A mis hermanos, el mejor regalo que me dio la vida, especialmente a "coco", sin tu ayuda éste trabajo no se hubiera logrado.

A todos los pacientes del Hospital General de México, por ser un libro abierto.

Al Dr. Cesar Rivera Benitez, por su dedicación , por que siempre me escuchó y me apoyó.

A la Dra. Castillo Ayometzi , por todo el apoyo incondicional que me ha brindado a lo largo de estos años .

Al Dr. Rodríguez , ejemplo de dedicación, sencillez y serenidad ante la vida, sus consejos son un regocijo para quién los escucha.

A todos los profesores del curso de especialización en Medicina Interna, por que todos han participado en nuestra formación.

Al Hospital General de Cuernavaca por que ahí inicio mi formación como residente.

Al Dr. Flores , por escucharme ; sus consejos me ayudaron más de lo que se imagina.

A todos mis amigos, no necesito mencionarlos ustedes saben quienes son, gracias por escucharme y ayudarme a levantarme , tengo que agradecerles que nunca me han dejado sola.

A todos los que han estado conmigo a pesar de todo.....*Gracias*

ESTADO ACTUAL DE LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

INDICE

I.- Introducción

a) Definición de diabetes -----	1
b) Clasificación de la diabetes -----	1
c) Epidemiología -----	4
d) Fisiopatología diabetes tipo 1 -----	5
e) Fisiopatología diabetes tipo 2 -----	6
f) Complicaciones tardías de la diabetes -----	9
g) Trastornos circulatorios -----	9
h) Neuropatía diabética -----	10
i) Ulceras de los pies en el diabético - -----	11
j) Retinopatía diabética -----	12
k) Nefropatía diabética -----	13

II.- Nefropatía diabética

a) Fisiopatología -----	16
b) Hiperglucemia -----	16
c) Transportadores de glucosa -----	16
d) Productos finales de la glucosilación avanzada -----	18
e) Factores genéticos -----	20
f) Factores de crecimiento -----	22
g) Péptido natriurético atrial -----	24
h) Oxido nítrico -----	24
i) Cuadro clínico -----	26
j) Diagnóstico -----	27

III.- Prevención de la nefropatía diabética

a) Control de la glucemia -----	29
b) Tratamiento antihipertensivo -----	32
c) Aféresis de lipoproteínas de baja densidad -----	35
d) Efecto de los IECA en la prevención de la nefropatía diabética -	36
e) Terapia combinada -----	37
f) Restricción de proteínas en la dieta -----	37
g) El rol de los antioxidantes en la nefropatía diabética -	38

IV.- Opciones terapéuticos para pacientes con insuficiencia renal crónica -----	38
---	----

V.- Discusión -----	39
---------------------	----

VI.- Conclusiones -----	41
-------------------------	----

VII.- Bibliografía -----	42
--------------------------	----

ESTADO ACTUAL DE LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

INTRODUCCION

DEFINICION DE DIABETES MELLITUS.- Es un grupo de enfermedades metabólicas, caracterizado por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, acción o ambos.

La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada con daño a largo plazo, disfunción y falla de varios órganos especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos [4].

CLASIFICACION ETIOLOGICA DE LA DIABETES

- I. Diabetes tipo 1.
 - II. Diabetes tipo 2.
 - III. Otros tipos específicos.
 - IV. Diabetes gestacional.
-
- I. Diabetes tipo 1 (destrucción de la célula beta que generalmente lleva a la deficiencia absoluta de insulina).
 - Mediada por autoinmunidad.
 - Idiopática.

 - II. Diabetes tipo 2 (su espectro va de un predominio de la resistencia a la insulina con una deficiencia relativa de ésta, a un predominio del defecto en la secreción de insulina con un cierto grado de resistencia).

III. Otros tipos específicos.

- a) Defectos genéticos de la función de la célula beta.
 - Cromosoma 12, HNF-1alfa (previamente MODY 3).
 - Cromosoma 7, glucocinasa (previamente MODY 2).
 - Alteraciones en el ADN mitocondrial.
 - Otros.

- b) Defectos genéticos en la acción de la insulina.
 - Resistencia a la insulina tipo A.
 - Leprechaunismo.
 - Síndrome de Rabson Mendenhal.
 - Diabetes lipoatrófica.
 - Otros.

- c) Enfermedades del páncreas exocrino.
 - Pancreatitis.
 - Traumatismo / pancreatectomía.
 - Neoplasia.
 - Fibrosis quística.
 - Hemocromatosis.
 - Pancreatopatía fibrocalculosa.
 - Otros.

- d) Endocrinopatías.
 - Acromegalia.
 - Síndrome de Cushing.
 - Glucagonoma.
 - Feocromocitoma.
 - Hipertiroidismo.
 - Somatostatinaoma.
 - Aldosteronoma.
 - Otros.

- e) Inducida por drogas o químicos .
 - Vacor.
 - Pentamidina.
 - Acido nicotínico.
 - Glucocorticoides.
 - Hormonas tiroideas.
 - Diazóxido.
 - Agonistas beta adrenérgicos.
 - Tiazidas.
 - Dilantin.
 - Alfa- interferón.
 - Otros.

- f) Infecciones.
 - Rubéola congénita.
 - Citomegalovirus.
 - Otros.

- g) Formas no comunes de diabetes mediada por autoinmunidad.
 - Síndrome de "Stiff-man" (del hombre rígido).
 - Anticuerpos contra el receptor de insulina.
 - Otros.

- h) Otros síndromes genéticos en ocasiones relacionados con diabetes.
 - De Down.
 - De Klinefelter.
 - De Turner.
 - De Wolfram.
 - De Lawrence Moon Beidel.
 - De Prader Willi.
 - Ataxia de Friedrich.
 - Corea de Huntington.
 - Distrofia miotónica.
 - Porfiria.
 - Otros

IV. Diabetes mellitus gestacional (DMG)

EPIDEMIOLOGIA

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad común que afecta aproximadamente al 3-5% de personas en los países occidentales. En aquellas personas entre 30-60 años, la prevalencia de diabetes no sulino requiriente varia del 1-50% entre los diferentes grupos étnicos. La prevalencia también varia entre los mismos grupos étnicos en diferentes localizaciones geográficas. Constituye una de las principales causas de morbimortalidad en México. Su prevalencia se incrementó en forma significativa en las últimas décadas y hoy en día afecta a alrededor de 8% de la población mexicana mayor de 20 años [31].

El tipo más común es la diabetes tipo 2. Su prevalencia aumenta conforme la edad avanza y es más frecuente en sujetos con dislipidemias y antecedentes familiares de diabetes. En individuos de 35-45 años la prevalencia es alrededor del 5%. Estas cifras son aún mayores en la población mexicana que emigró a Estado Unidos, donde la prevalencia de diabetes, casi se ha duplicado , lo que se relaciona con los cambios de hábitos de vida, en particular alimentarios y de ejercicio, que favorecen un incremento en la masa corporal. La incidencia de la DMNID continuará en aumento en estrecha relación con la fuerte predisposición genética de la población del país, por la mayor migración del área rural a centros urbanos, los cambios desfavorables en los hábitos de alimentación y la tendencia a realizar menos actividad física. La diabetes tipo 1 es mucho menos común y en México constituye alrededor de 1-2% de todos los casos de diabetes [32]

FISIOPATOLOGIA DIABETES TIPO 1

Cuando se manifiesta clínicamente , la mayoría de las células beta del páncreas ya están destruidas. La naturaleza de éste proceso, es de tipo inmunitario. La patogenia inicia por una susceptibilidad genética, y algunos acontecimientos ambientales inician el proceso destructivo en los individuos vulnerables. La infección viral es uno de los mecanismos desencadenantes, pero también pueden participar agentes no infecciosos. La agresión inmunitaria inicia, con una infiltración de los islotes por monocitos/macrófagos y células T citotóxicas activadas. Esta infiltración se conoce como insulitis, y a veces isleitis. En la sangre se encuentran muchos anticuerpos dirigidos contra los antígenos de las células beta. El estado de agresión inmunitaria puede ser breve o prolongado, a veces es progresivo e interrumpido y otros es intermitente. Las reservas de insulina disminuyen constantemente hasta que son insuficientes para mantener la glucosa en sangre en sus valores normales.

Raras veces la diabetes tipo 1 aparece como consecuencia de una agresión exógena exclusivamente , como ocurre al ingerir Vacor , un raticida. También puede ocurrir que la diabetes autoinmune aparezca sin desencadenante exógeno es decir, que sea puramente genética. Sin embargo, lo habitual, es que la secuencia patogénica sea: predisposición genética; agresión exógena; destrucción de las células beta por mecanismo autoinmune; diabetes mellitus.

Aunque aparece con mayor frecuencia en algunas familias, la agregación familiar no es frecuente, y por eso es difícil deducir el mecanismo hereditario. Probablemente , la predisposición genética es permisiva, y no causal. La diabetes tipo 1 parece ser una enfermedad donde la impronta sexual desempeña un papel importante. El riesgo de padecer diabetes es hasta cinco veces mayor cuando el padre padece la enfermedad que cuando la madre es diabética. Este mayor riesgo ligado a la paternidad parece estar restringido a los padres portadores del gen de susceptibilidad HLA-DR4. Se cree que el lugar genético afectado principalmente (el único posiblemente) es el situado en el locus de histocompatibilidad principal del brazo corto del cromosoma 6.

Alrededor del 95% de los pacientes de raza blanca con DMID de tipo 1 expresan DR3 o DR4, o la configuración heterocigótica DR3/DR4, por lo que se ha sospechado de un gen de susceptibilidad. Algunos alelos de la clase II permiten predecir la susceptibilidad a la DMID, y otros predicen la protección frente a ella. La forma de actuar de los alelos HLA, para predisponer o proteger frente a la DMID, es mostrando afinidades distintas en el momento de presentar péptidos diabetógenos al sistema inmunitario. El HLA DQ21*0302 podría unirse con mayor afinidad que el DQ21*0301 a un péptido diabetógeno y exhibirlo en la superficie celular. A la inversa, un alelo protector dominante podría unirse al péptido diabetógeno con una afinidad tan intensa como para «robárselo» realmente a un gen de susceptibilidad aunque ambos estuviesen presentes, y de esa forma evitaría la enfermedad. Los alelos de la cadena DQ2 sirven aparentemente para prever el riesgo de diabetes con una precisión máxima, pero pueden recibir otras influencias gracias a sus interacciones con las cadenas K de esa forma, el reconocimiento por las células T de una cadena DQ21*0302 se altera por acción de la cadena DQ *alfa*[1].

FISIOPATOLOGIA DIABETES TIPO 2

Este tipo de diabetes muestra más o menos agregación familiar, sin embargo su patogenia es menos conocida, aunque muestra una presentación familiar, no se conoce la forma de heredarse, salvo en la variedad *diabetes juvenil de comienzo en la madurez* (MODY), la cual suele manifestarse por ligera hiperglucemia en personas jóvenes que tienen resistencia a la cetosis. Existen líneas de pruebas a favor de que la diabetes juvenil de inicio en la madurez se transmite con carácter autosómico dominante. Se ha demostrado la transmisión directa a lo largo de tres generaciones en más de 20 familias. Cuando uno de los padres padece la enfermedad se ha encontrado un cociente de hijos diabéticos a no diabéticos de 1:1. Alrededor del 90% de los portadores obligados son diabéticos. Hay tres mutaciones que pueden causar la diabetes juvenil de comienzo en la madurez (DJCM).

El gen de la DJCM 1 está situado en el brazo largo del cromosoma 20 , y el de la DJCM 3, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 12. La DJCM 2 se debe a mutaciones en el de la glucocinasa, situado en el brazo corto del cromosoma 7.

Es muy probable que la DMNID sea poligénica. Algunos casos se asocian , aparentemente a mutaciones de los genes que codifican la insulina, los componentes mitocondriales, el receptor de insulina, la glucocinasa y la sintasa de glucógeno. Sin embargo éstos solo son responsables de una parte de los casos de DMNID. La tasa de coincidencia de la enfermedad en los gemelos monocigotos con diabetes tipo 2 puede ser hasta del 80%.

Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen dos defectos fisiopatológicos : secreción anormal de insulina y resistencia a la acción de la insulina en los tejidos diana. No se sabe cual de estas dos alteraciones es primordial. Se distinguen tres fases en la evolución clínica habitual de la enfermedad. En la primera fase, la glucemia permanece normal a pesar de existir resistencia demostrable a la insulina, pues los niveles de insulina están elevados. En la segunda fase, la resistencia a la insulina tiene tendencia a acentuarse, con lo que aparece hiperglucemia posprandial a pesar de las elevadas concentraciones de insulina. En la tercera fase no se modifica la resistencia a la insulina, pero la menor secreción de insulina produce hiperglucemia en ayunas y diabetes clínicamente manifiesta.

Se cree que el trastorno primario es la resistencia a la insulina y que la hiperinsulinemia es secundaria; es decir la secreción de insulina aumenta para compensar el estado de resistencia. Sin embargo, la hipersecreción de insulina puede causar resistencia a la insulina, es decir que el defecto primario de las células de los islotes es responsable de la hipersecreción de insulina y, esa hipersecreción provoca a su vez resistencia a la insulina. También se implica a un aumento en la síntesis de grasa por el hígado y a un transporte (a través de las lipoproteínas de muy baja densidad) seguido del depósito secundario de grasa en el músculo. Al aumentar la oxidación de las grasas, disminuiría la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno.

La mayoría de los pacientes son obesos, y la obesidad produce por sí misma resistencia a la insulina. Los pacientes no obesos, pueden tener hiperinsulinemia y menos sensibilidad a la insulina, demostrando con ello que la obesidad no es la única causa de la resistencia.

La disminución final de la liberación de insulina puede deberse al defecto genético subyacente o a los defectos toxicometabólicos sobre las células beta. Las moléculas nocivas podrían ser la glucosa a elevadas concentraciones o los ácidos grasos de cadena larga a niveles tisulares elevados. Es probable que se necesite un déficit de la secreción de insulina como una resistencia a la insulina para que la diabetes se manifieste, ya que las personas con obesidad masiva e intensa resistencia a la insulina pueden tener tolerancia normal a la glucosa.

Independientemente del mecanismo, las consecuencias fisiológicas de la resistencia a la insulina son evidentes; no está alterada de forma importante la captación de la glucosa por las células ni su metabolismo oxidativo para formar CO₂, agua y lactato. El bloqueo metabólico está en la síntesis de glucógeno (metabolismo no oxidativo). En los familiares normoglucémicos no obesos de los sujetos con DMNID puede observarse una menor síntesis de glucógeno, así como hiperinsulinemia y resistencia a la insulina [1].

COMPLICACIONES TARDÍAS DE LA DIABETES MELLITUS

El diabético está predispuesto a sufrir una serie de complicaciones que son causa de morbilidad y muerte prematura, las manifestaciones aparecen en promedio 15-20 años después de descubrirse una franca hiperglucemia [27, 30, 32].

Trastornos circulatorios .- La aterosclerosis es más generalizada y aparece antes que en la población general, en el desarrollo de la misma quizá sea importante la glucación de las lipoproteínas. Las lesiones ateroscleróticas se inician por acción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que se oxidan en una cascada compleja que actúa a través del receptor de la acetil-LDL. Tanto las HDL como los antioxidantes son capaces de reducir la oxidación de las LDL, ejerciendo así un efecto antiaterógeno. Un cociente HDL/LDL bajo favorece la aterosclerosis , posiblemente porque hay menor transporte de salida del colesterol de las arterias , y porque la disminución de la capacidad antioxidante de la enzima paraoxonasa asociada HDL acelera la formación de células espumosas/placas. Los niveles de lipoproteínas a están elevadas en la DMID, pero no en la DMNID. Otros factores posiblemente importantes son la mayor adhesividad plaquetaria, debida quizá al aumento de síntesis del tromboxano A2 y a la menor síntesis de prostacilcina. Al parecer, la diabetes es un estado procoagulante donde los papeles principales desempeñan los niveles elevados del factor tisular. Los niveles del factor VIII y del factor de von Willebrand están elevados. Hay disminución de la fibrinólisis debida probablemente a la mayor concentración del inhibidor del Apt de tipo 1. Las lesiones periféricas pueden causar claudicación intermitente, gangrena y, en los varones impotencia orgánica de tipo vascular. Las coronariopatías y los ictus son frecuentes; se observa mayor número de infartos de miocardio silenciosos, se asocia también a cuadros de miocardiopatía, donde aparece insuficiencia cardíaca en presencia de arterias coronarias aparentemente normales y en ausencia de otras causas identificables de cardiopatía.

Ser fumador constituye un riesgo importante para las coronariopatías y las enfermedades vasculares periféricas, debiendo evitarse. La hipertensión arterial es un factor de riesgo considerable por lo que debe buscarse un adecuado control de la misma [1, 2].

Neuropatía diabética.- Puede afectar a cualquier parte del sistema nervioso, a excepción quizá del encéfalo. Es una causa importante de morbilidad, pero es rara como causa directa de muerte. El cuadro clínico más frecuente es la neuropatía periférica, generalmente es bilateral y los síntomas consisten en entumecimiento, parestesias y dolores. La afectación de las fibras propioceptivas produce trastornos de la marcha y aparición de las articulaciones de Charcot, especialmente en los pies. También pueden aparecer mononeuropatías, aunque con menos frecuencia que la polineuropatías, las mononeuropatías se caracterizan por su alto grado de reversibilidad espontánea, generalmente en un plazo de varias semanas. La radiculopatía es un síndrome sensorial que produce dolor en el trayecto de uno o más nervios raquídeos, generalmente en la pared del tórax o el abdomen, al igual que la mononeuropatía, la lesión suele desaparecer espontáneamente. La neuropatía vegetativa puede manifestarse de diversas maneras. El tubo digestivo es un órgano diana primordial, pudiendo haber trastornos funcionales del esófago con dificultad para tragar, retraso en el vaciamiento gástrico, estreñimiento, o diarrea, ésta última suele ser nocturna. A veces existe hipotensión ortostática con síncope evidentes. Los trastornos funcionales o la parálisis de la vejiga urinaria, muchas veces obligan al sondeo permanente. Otras manifestaciones en los varones son la impotencia y la eyaculación retrograda. La falta de erección suficiente se asocia a falta de producción de óxido nítrico en los vasos peneanos. La amiotrofia diabética es probablemente una forma de neuropatía, aunque la atrofia y debilidad de los grandes músculos del muslo y la cintura pelviana se parecen a las de una enfermedad muscular primaria. El tratamiento de la neuropatía diabética es, en gran parte, insatisfactorio. Cuando el dolor es intenso, es fácil que el paciente se habitúe a los narcóticos o a los analgésicos potentes. Si se necesitan fármacos más fuertes que la aspirina, paracetamol, u otros antiinflamatorios no esteroideos, una opción puede ser la codeína.

La utilización de carbamazepina ó gabapentina , es útil en algunos casos y en otros no. La combinación con amitriptilina alivia el dolor en algunos pacientes. Las mononeuropatías y radiculopatías no suelen exigir un tratamiento específico porque remiten espontáneamente. La diarrea responde muchas veces a la administración de difenioxolato y atropina o a la loperamida. La mejor manera de tratar la hipotensión ortostática es hacer que el paciente duerma con la cabecera de la cama elevada, evite ponerse de pie bruscamente y utilice medias elásticas en toda la longitud de las piernas [1, 30, 31, 32].

Úlceras de los pies en el diabético.- Un problema especial de los diabéticos es la formación de úlceras, en los pies y miembros inferiores. Al parecer se deben a un distribución anormal de la presión consecutiva a la neuropatía diabética.

La enfermedad vascular periférica con reducción del riego sanguíneo favorece el desarrollo de las úlceras, siendo frecuentes las infecciones, habitualmente por muchos microorganismos. Aunque no hay tratamiento específico para las úlceras diabéticas, el tratamiento de sostén basado en minimizar la presión ejercida por el peso del cuerpo permite con frecuencia salvar la extremidad. Todos los pacientes, deben conocer los cuidados que han de aplicar a los pies, para evitar las úlceras. Es importante mantener los pies limpios y secos. Los pacientes con neuropatía no deben caminar descalzos. Es esencial llevar calzado cómodo, que no oprima ni roce. El paciente debe examinar sus pies diariamente y buscar meticulosamente si existen infecciones, rozaduras, o vesículas, para consultar al médico ante cualquier lesión [30, 32].

Retinopatía diabética.- Representa la primera causa de ceguera en México y Estados Unidos. Las lesiones retinianas se dividen en dos grupos: simples y proliferativas.

<i>Lesiones simples</i>	<i>Lesiones proliferativas</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento de la permeabilidad capilar ▪ Oclusión y dilatación capilar ▪ Microaneurismas ▪ Cortos circuitos arteriovenosos ▪ Venas dilatadas ▪ Hemorragias (puntiformes y en llama) ▪ Exudados algodonosos ▪ Exudados densos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neoformación de vasos ▪ Cicatrices (retinitis proliferativa) ▪ Hemorragias del vítreo ▪ Desprendimiento de retina

La frecuencia con que aparece la retinopatía varía con la edad de comienzo de la enfermedad y con la duración de la misma. Aparece más pronto en los pacientes de edad avanzada, pero la retinopatía proliferativa es menos frecuente en ellos. Alrededor del 10 al 18% de los pacientes con retinopatía simple, evolucionan progresivamente hacia una forma proliferativa al cabo de 10 años.

El tratamiento de la retinopatía diabética es la fotocoagulación; con ella disminuye la incidencia de hemorragias, cicatrices y siempre está indicada si se observa la formación de neovasos; también, se usa para tratar las aneurismas, hemorragias y el edema de la mácula, aunque no se haya iniciado todavía el estado proliferativo. La vitrectomía de la pars plana se usa para tratar los desprendimientos de retina y las hemorragias del vítreo no resueltas. Todos los pacientes con retinopatía diabética deben ser vigilados por un especialista en retina [1].

Nefropatía diabética.- Es la primera causa de muerte e invalidez en los diabéticos. Alrededor del 35% de los pacientes con diabetes insulino dependiente presentan esta complicación.

En la diabetes no insulino dependiente; la prevalencia de la misma varía entre el 15 y el 60%.

La nefropatía diabética adopta dos formas anatomopatológicas distintas que pueden coexistir o no; la forma difusa, y la forma nodular. La primera, más frecuente, consiste en un ensanchamiento de la membrana basal glomerular acompañado de engrosamiento mesangial generalizado. En la forma nodular se deposita gran cantidad de material PAS-positivo en la periferia de los ovillos glomerulares: la lesión de Kimmelstiel – Wilson. Además puede haber hialinización de las arteriolas aferente y eferente, nódulos esféricos, en la cápsula de Bowman, depósitos de fibrina, y oclusión de los glomerulós. Los depósitos de fibrina y otras proteínas se producen tanto en los glomerulos como en los túbulos. Las lesiones más específicas de la glomeruloesclerosis diabética son la hialinización de las arteriolas aferentes a los glomerulos y a los nódulos de Kimmelstiel – Wilson. Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal no guardan correlación con las lesiones histológicas [1, 10, 19, 27, 32].

NEFROPATÍA DIABÉTICA.

La proteinuria fue detectada por primera vez en pacientes con diabetes mellitus, en el siglo XVIII y 40 años más tarde Brighth observo, que esta forma de enfermedad renal era específica de la diabetes [19, 27].

Esta alteración, la nefropatía diabética, fue esclarecida más tarde, por Kimmelsteil y Wilson en 1930, cuando describieron las lesiones clásicas de glomeruloesclerosis nodular asociada a proteinuria e hipertensión. En 1950, quedó claro que la nefropatía no era una complicación rara de la diabetes; ahora se conoce que la principal causa de la insuficiencia renal terminal es la nefropatía diabética. La enfermedad renal, representa la principal causa de mortalidad y morbilidad en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID); la fisiopatología, evolución y características clínicas es similar en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). La clasificación de Mogensen, en general, es utilizada para ambas formas de diabetes.

Los cambios iniciales incluyen hiperfiltración e hiperperfusión; cambios funcionales que son observados más frecuentemente en la DMID que en la DMNID. Una fase silente sigue a la de hiperfiltración, y esa asociada con cambios morfológicos sutiles que incluyen engrosamiento de la membrana basal glomerular, hipertrofia glomerular, expansión mesangial y discreta expansión tubulointersticial. Esta fase es seguida por una fase conocida como microalbuminuria, o nefropatía diabética incipiente; definida como una excreción urinaria de albúmina entre 20-200 mcg/min ó 30-300 mg/24h.

La microalbuminuria es predictiva del desarrollo de proteinuria franca, particularmente en DMID. Estudios longitudinales en pacientes con DMID, han sugerido que en la transición de normoalbuminuria a microalbuminuria, existe una discreta variación en la presión sanguínea de aproximadamente 3 mmHg por año. La microalbuminuria esta comúnmente asociada, con otras complicaciones, como enfermedad cardiovascular; particularmente en pacientes con DMNID [18].

Se han sugerido varias explicaciones, para la asociación de microalbuminuria y enfermedad cardiovascular; como es la disfunción endotelial, hipertensión, anormalidades en el metabolismo de los lípidos, resistencia a la insulina; y tabaquismo. La microalbuminuria es altamente predictiva de progresión a nefropatía en la diabetes tipo 1; sin embargo el poder predictivo puede ser más bajo en la diabetes tipo 2. A 10 años de seguimiento los pacientes con diabetes tipo 1 y 2, se comparó el riesgo de progresión de la microalbuminuria en los dos tipos de diabetes, el cual tendió a ser mas bajo en pacientes con tipo 2 (22%) vs. tipo1 (80%). Después de la fase de microalbuminuria existe un incremento continuo, en la excreción urinaria de proteínas, con disminución en el filtrado glomerular. Esto resulta en el desarrollo de proteinuria, detectable por tiras reactivas, esta fase es conocida como nefropatía franca o macroproteinuria. En la última etapa la nefropatía progresa al estado terminal [31].

FISIOPATOLOGÍA.

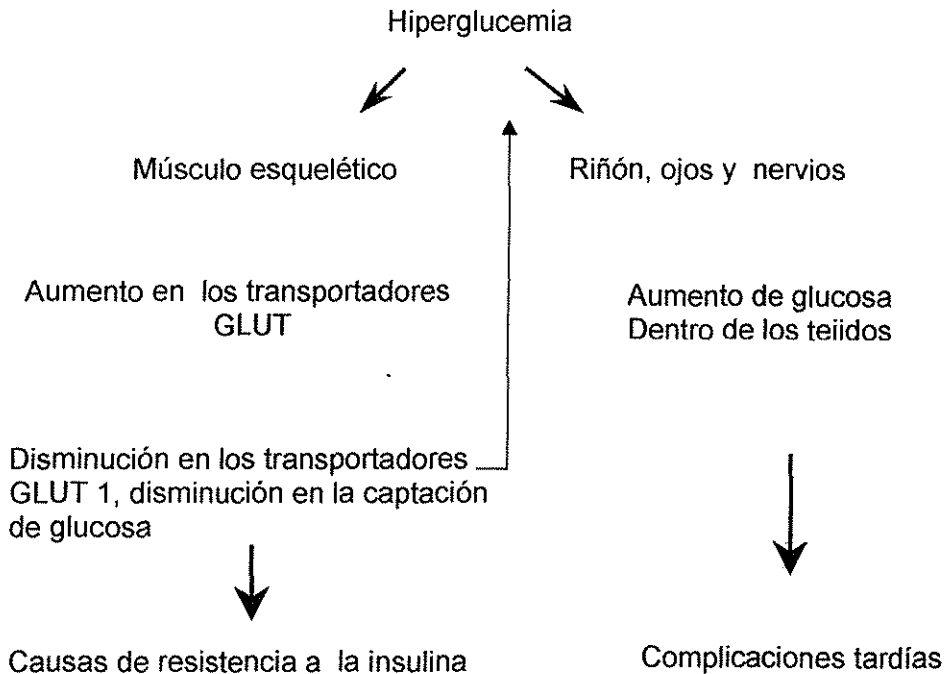
Hiper glucemia

Las alteraciones observadas en la nefropatía diabética, son el resultado de una interacción de cambios hemodinámicos en la microcirculación renal en pacientes diabéticos. La diabetes es un estado de hiper glucemia crónica, es probable que procesos dependientes de la glucosa, estén involucrados en el desarrollo de la nefropatía diabética. Los efectos crónicos de la glucosa, en la inducción del daño tisular, puede ocurrir por la vía, de la glucación de proteínas, que se acumulan en el riñón. La aminoguanidina, un inhibidor de la glucación de proteínas, reduce la acumulación renal de estas y por lo tanto retarda el desarrollo de albuminuria y expansión mesangial. En la actualidad se han involucrado varios mecanismos claves en el desarrollo y progresión del daño renal; los cuales se revisarán a continuación.

Transportadores de glucosa.- De acuerdo con los hallazgos en estudios clínicos, de que la hiper glucemia per se juega un rol clave, en el desarrollo de la enfermedad renal, los investigadores han confirmado un rol importante para las altas concentraciones de glucosa extracelular en la estimulación de las células mesangiales y la síntesis de matriz extracelular *in vitro*. El metabolismo de la glucosa por las células mesangiales ha sido implicado en esta síntesis excesiva de la matriz extracelular. Anteriormente, se pensaba que la habilidad de las células mesangiales para captar glucosa, a través de la membrana plasmática, era relativamente igual a concentraciones fisiológicas y en concentraciones mayores, de acuerdo con la hipótesis, de que estas células no requieren insulina por la captación de glucosa; sin embargo recientemente se han identificado transportadores de glucosa en las células mesangiales Actualmente se conocen siete isótopos de transportadores de glucosa (GLUT). El GLUT1, es el principal facilitador del transporte de glucosa en los cultivos de células mesangiales. Cada uno de estos transportadores, tienen características cinéticas de alta afinidad por la glucosa y son saturados, con concentraciones de glucosa cercanas a lo normal; esto es importante, porque sugiere que la capacidad de la elevación de glucosa extracelular, para incrementar la captación de glucosa dentro de las células mesangiales puede ser limitada por la saturación de

estos transportadores de glucosa. Recientemente se identificó un cotransportador de sodio-glucosa (SGLT1), el cual también tiene una alta afinidad para el transporte de glucosa de manera similar a los GLUTs, puede ser saturado con concentraciones de glucosa cercanas a lo normal [Fig. 1]. Esto sugiere; que en orden de las células mesangiales para captar cantidades excesivas de glucosa en pacientes diabéticos, pueden requerirse de cambios en la expresión de los transportadores de glucosa, ó de traslocaciones [6, 7, 12].

Fig. 1. Mecanismos propuestos, de la adaptación del músculo esquelético a la hiperglucemia y consecuencias en otros tejidos.



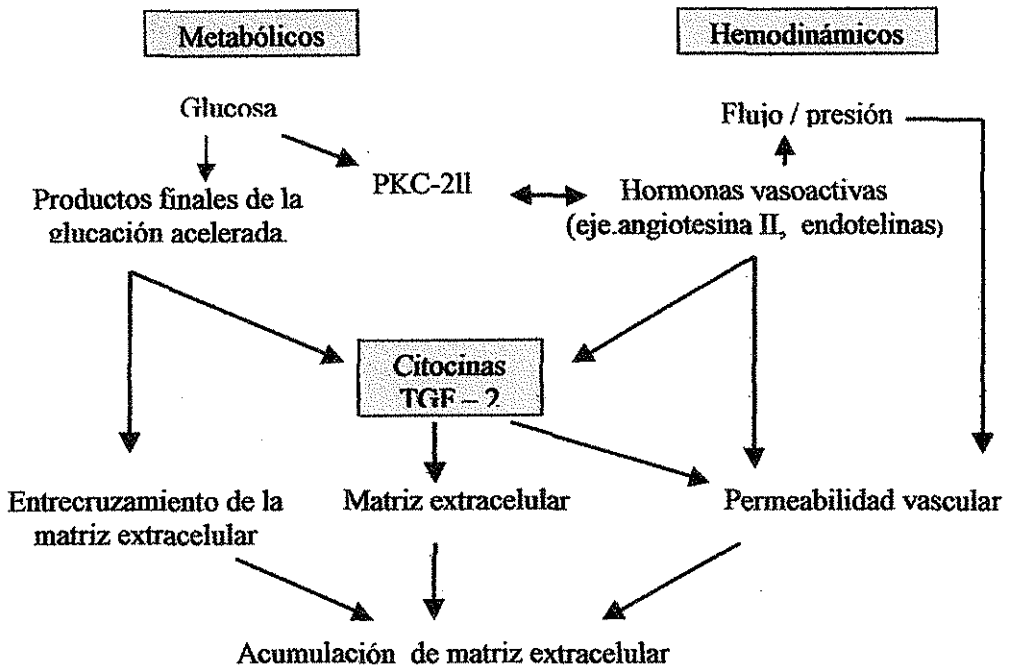
GLUT.- Transportador de glucosa

Productos finales de la glucosilación avanzada.- Los productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs), son productos de un proceso que involucra modificaciones no enzimáticas de proteínas por azúcares in vivo; estos se acumulan en los tejidos en función de tiempo y concentraciones de glucosa [12].

La evidencia en estudios clínicos sugiere, que los AGEs pueden ser responsables de la acumulación excesiva de matriz extracelular (ECM) en los glomerulos, y por lo tanto juegan un rol importante en la patogenésis de la nefropatía diabética. Se ha demostrado por inmunohistoquímica que los AGEs, están localizados en los glomerulos de los pacientes diabéticos, mas notablemente en las lesiones nodulares. Estudios ultraestructurales de la matriz mesangial sugieren que la glucación avanzada puede jugar un rol importante en la progresión de la nefropatía a través de una falla en el ensamblaje de proteínas.

Se ha demostrado que los AGEs alteran directamente, la estructura física y las propiedades de la matriz extracelular, por la inducción de la síntesis de colágeno, engrosamiento de la membrana basal glomerular y atrapamiento de proteínas plasmáticas como son: LDL e IgG. La membrana basal que esta entrecruzada con AGEs, con colágeno y fibrina, es más resistente a la digestión por proteasas. Los AGEs pueden inducir una serie de respuestas celulares, a través de un complejo receptor de superficie específico, que ha sido identificado en varios tipos celulares incluyendo monocitos / macrófagos, y células endoteliales y mesangiales. La interacción AGEs con el receptor puede iniciar la síntesis y liberación de citocinas y factores de crecimiento. Los AGEs pueden ser responsables de la excesiva acumulación de matriz extracelular en los glomerulos por una alteración en la degradación o bien por un incremento en la síntesis y secreción de los componentes de la matriz extracelular [Fig. 2] Un incremento de AGEs en el tejido renal está asociado con albuminuria, expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular e incremento en los niveles de laminina B1 [10].

Figura 2. Esquema de las interacciones entre factores metabólicos y hemodinámicos en la patogenesis de la nefropatía diabética.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TGF-2.- Factor de crecimiento 2.
VEGF.- Factor de crecimiento endotelial.

Factores genéticos

Es probable que los factores genéticos sean una parte importante en la susceptibilidad de la nefropatía diabética. Los hermanos de pacientes con nefropatía diabética; con diabetes; tuvieron una alta incidencia de enfermedad renal. Una historia familiar de hipertensión, ha sido asociada con una alta incidencia de nefropatía diabética. Algunos investigadores, han observado una asociación entre la actividad de las células rojas, de transporte inverso sodio-litio; lo cual ha sido enfocado a ser un marcador de riesgo para hipertensión esencial. Un metanálisis de los eritrocitos de transporte inverso sodio-litio y complicaciones de la diabetes, han sugerido, que se encuentra una asociación entre éste parámetro y la susceptibilidad a la nefropatía diabética. Otros estudios han indicado que estos cambios en el transporte inverso sodio-litio refleja un incremento en la actividad del intercambio sodio-hidrogeno; sin embargo los genes responsables para el transporte ionico no puede ser considerado en éste estadio, como la principal explicación de la susceptibilidad genética para nefropatía diabética [14].

Se ha postulado que el sistema renina-angiotensina, tiene un rol patogénico importante en el desarrollo de la nefropatía diabética. El polimorfismo de los genes, de la enzima convertidora de angiotensina, puede representar una determinante genética de la respuesta de un individuo a la inhibición de dicha enzima.

Se ha demostrado que en pacientes con DMID, cursan con un incremento de pro-renina sérica, el precursor de la renina activa, antes de la instalación de la microalbuminaria. La hipertensión arterial y el riesgo de desarrollar nefropatía diabética están ligados, la hipertensión, es más frecuente en parientes de pacientes diabéticos con nefropatía, se han encontrado valores altos de presión arterial en individuos genéticamente predispuestos a desarrollar diabetes tipo 2 y nefropatía diabética, la presión arterial en el estadio pre-diabético determina el riesgo de desarrollar nefropatía una vez que se instala la diabetes [8].

Consecuentemente, los genes involucrados en la regulación de la presión arterial y riesgo cardiovascular, son los genes candidatos a estar involucrados en la nefropatía diabética; como son los genes que codifican para componentes del sistema renina-angiotensina, el intercambio de protones-sodio y otros.

El polimorfismo genético y la presencia o ausencia de microalbuminaria o estados más avanzados de nefropatía, se ha vinculado con una asociación significativa con el alelo D. En pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía establecida, que fueron homocigotos para el alelo D, tuvieron altas tasas de excreción de albúmina y una disminución acelerada en el filtrado glomerular; así mismo se ha observado una alta prevalencia en pacientes con diabetes tipo 2 que se han mantenido en hemodiálisis, esta observación podría asociarse con el alto riesgo de insuficiencia renal terminal.

Los estudios recientes han implicado a los protooncogenes *c-fos* y *c-jun* en la respuesta glomerular y mesangial tempranas, como respuesta a las altas concentraciones de glucosa, y estos estudios sugieren que un incremento en su actividad, pueden ser los responsables, al menos en parte, de los cambios en la expresión de los genes.

Factores de crecimiento y nefropatía diabética.

Se han identificado varios factores que contribuyen a las manifestaciones fisiopatológicas de la enfermedad renal. Las citocinas y factores de crecimiento han sido implicados como agentes causales o que contribuyen a los cambios vasculares, hemodinámicos, metabólicos y estructurales que se han observado en la diabetes. Algunos efectos biológicos de los factores de crecimiento y citocinas incluyen efectos sobre factores hemodinámicos renales, metabolismo de la matriz extracelular, hipertrofia, proliferación celular, modulación de células del sistema inmune incluyendo células mononucleares, enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa, transportadores de la glucosa y receptores de insulina. Estos efectos pueden ser mediados por mecanismos autócrinos, efectos parácrinos o efectos endócrinos mediados por la circulación de factores de crecimiento y citocinas.

Existen varios mecanismos que alteran la expresión de los factores de crecimiento; los estudios realizados han establecido claramente el rol de la hiperglucemia en la estimulación de la expresión de los factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento 2 (TGF-2), factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento endotelial (VEGF). Los efectos de la hiperglucemia puede ser medida por una activación sostenida de la protein-kinasa C y por la formación de proteínas glucosiladas que son biológicamente activas y que pueden incrementar la expresión de factores de crecimiento; aunado a la hipertensión glomerular y hormonas vasoactivas como son la angiotensina II ó la endotelina que aumentan la expresión factores de crecimiento como son PDGF y TGF2. La infiltración de células mononucleares en el glomerulo y el intersticio, representa un origen adicional de citocinas.

Otras anomalías metabólicas presentes en el estado diabético, como la presencia de lipoproteínas oxidadas pueden contribuir a la expresión de factores de crecimiento y citocinas [6, 16].

Estudios experimentales han indicado que la hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento derivado de la insulina (IGEs) pueden ser mediadores potenciales de la hiperfiltración e hipertrofia en diabetes. Los cambios en la expresión de los IGF-I y IGF-II, sus ligandos y sus receptores IGF pueden estar involucrados en la patogenésis de las alteraciones hemodinámicas y la hipertrofia renal que ocurre en las etapas tempranas de la diabetes; los IGF 1, también podrían estar involucradas en las anomalías tubulares. La membrana basal glomerular contiene colágeno tipo IV, laminina, heparan-sulfato proteoglicano (HSPG), fibronectina, sialoglicoproteína y otras proteínas. Los factores de crecimiento pueden contribuir al engrosamiento de la membrana basal glomerular o bien a otros cambios en su composición por alteración en la síntesis y degradación de estos constituyentes por las células epiteliales, aunque morfológicamente la matriz mesangial es distinta de la membrana basal glomerular, contiene los mismos componentes pero en diferentes proporciones y distribución. Estudios de inmunohistoquímica han revelado que en los riñones diabéticos existe un incremento en todos los componentes de la membrana basal con excepción de HSPG. El TGF-2 está incrementado en los riñones de pacientes con nefropatía diabética, aunado a un incremento en la expresión renal TGF-2 en nefropatía avanzada, este factor también está involucrado en la acumulación progresiva de matriz extracelular y fibrosis tisular observada en etapas avanzadas de nefropatía diabética.

Los monocitos macrófagos liberan varios mediadores potentes como proteasas, citocinas y factores de crecimiento, la superfamilia de las quimocinas, es importante en la quimiotaxis y activación de los leucocitos, el péptido 1-quimiotáctico de monocitos (MCD-1) es una quimocina para monocitos, expresado en las células mesangiales y monocitos, los estudios han evidenciado un incremento en la producción de MCD-1 por las células mononucleares en sangre periférica, en pacientes con nefropatía diabética, se ha postulado que la secreción y producción de MCA; son estimuladas por las altas concentraciones de glucosa y que el MCD-1 puede tener un rol importante en la patogenésis de nefropatía diabética en fases tempranas.

Péptido natriurético atrial en nefropatía diabética.

Los niveles plasmáticos de péptido natriurético atrial, (ANP), se incrementan durante el desarrollo de la nefropatía diabética; desafortunadamente, la microalbuminuria precede al incremento en ANP, por lo tanto no puede ser utilizado como indicador temprano de nefropatía inminente.

En pacientes con diabetes, la respuesta natriurética, a la expansión de volumen de la infusión continua de solución salina o agua; es brusca y posiblemente esté relacionada con una caída en la regulación de ADN-receptores; aunque estos datos aún son inconclusos, este puede ser un mecanismo de la retención de sodio en diabetes. La contribución del incremento de los niveles de ADN a la hiperfiltración aún es incierta [9].

Oxido nítrico en nefropatía diabética.

Estudios sobre radicales libres, han demostrado que el estrés oxidativo y una reducción y una reducción de antioxidantes en pacientes diabéticos. Existe un incremento en la producción de radicales libres derivados del oxígeno, en los granulocitos y monocitos circulantes aislados de pacientes diabéticos y en granulocitos y monocitos normales expuestos a altas concentraciones de glucosa.

Una de las consecuencias del estrés oxidativo, es la disfunción vascular, debido en parte a la producción y acción alteradas del oxido nítrico (NO). En las etapas tempranas de la diabetes la generación de oxido nítrico y su acción puede estar incrementada, en contraste, su estabilidad y acción puede declinar en las etapas tardías, debido a un incremento en la producción de radicales libres, LDL oxidadas y productos finales de la glucosilación avanzada, combinado con una alteración en los sistemas de defensa antioxidativos.

La reducción en la acción del NO y un incremento en los productos tóxicos puede contribuir al daño glomerular, en los pacientes diabéticos. El incremento en la generación de NO ha sido vinculado a la hiperfiltración en las etapas tempranas de la diabetes; además el incremento temprano en la permeabilidad a la albúmina y el flujo sanguíneo, pueden ser bloqueadas por inhibidores de la síntesis de óxido nítrico. En las etapas tardías de la diabetes, el flujo sanguíneo regional en el riñón, no está incrementado y el incremento persistente en la filtración de albúmina no es bloqueado por inhibidores del óxido nítrico, esto sugiere que otros factores más importantes que el óxido nítrico puedan mediar los cambios en la permeabilidad en las etapas tardías de la diabetes.

Al parecer también la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio está alterada en pacientes con diabetes tipo 1 y 2. En algunos casos se ha observado una reducción selectiva temprana en la respuesta colinérgica en el tejido vascular de sujetos diabéticos, sin embargo también existen defectos en la respuesta vasodilatadora o histamina, ADP, gliceriltrinitrato y dismutasa superóxido, lo que implica la existencia de múltiples mecanismos fisiopatológicos [14].

Cuadro clínico

La historia natural de la nefropatía diabética se ha podido establecer con precisión; para facilitar su descripción se le ha dividido en cinco etapas.

La primera se presenta al inicio de la diabetes y se caracteriza por un estado de hiperfiltración glomerular determinado por un incremento paralelo en el flujo plasmático renal y crecimiento del tamaño del riñón, en ésta etapa no hay evidencia anatómica de daño renal, no existe proteinuria y causa sintomática.

La segunda etapa comprende la aparición de las primeras alteraciones propias de la nefropatía, en ésta etapa, cuando el control de la glucemia es óptimo, la filtración glomerular disminuye a valores normales y no se desarrolla nefropatía clínica, sin embargo cuando el control metabólico es pobre, persiste la elevación sostenida de la filtración glomerular y aunque no hay evidencias clínicas de lesión renal, puede presentarse microalbuminuria durante el ejercicio.

El tercer estadio o de nefropatía incipiente, ocurre después de 5 a 15 años del inicio de la diabetes, en esta etapa la filtración glomerular disminuye a valores normales y aparece microalbuminuria persistente, clínicamente ésta etapa tiene un curso silente.

En la cuarta etapa aparecen manifestaciones evidentes de nefropatía, hay disminución progresiva de la filtración glomerular, la proteinuria sobrepasa los niveles de microalbuminuria y puede alcanzar rangos nefróticos, además se presenta hipertensión arterial secundaria a la nefropatía.

Por último en la quinta etapa la nefropatía progresa al estadio terminal, aparecen manifestaciones de uremia y los pacientes requieren tratamiento substitutivo con diálisis [2, 16, 19, 27].

Diagnóstico.

El diagnóstico de la nefropatía diabética manifiesta es sencillo, pues ésta se caracteriza por la presencia de proteinuria, disminución de la filtración de la filtración glomerular y elevación de azoados, generalmente asociados a hipertensión arterial; sin embargo es muy poco lo que se puede hacer por un paciente que presenta estas manifestaciones de nefropatía, pues estas alteraciones indican una lesión glomerular severa. Se deben tener en cuenta una serie de marcadores que caracterizan a las diferentes etapas de la nefropatía diabética, para iniciar el tratamiento en una etapa incipiente de lesión renal.

Microalbuminuria: La detección de microalbuminuria (300 mg/día) es en la actualidad uno de los mejores marcadores de nefropatía incipiente. Aproximadamente el 80% de los pacientes que tienen microalbuminuria desarrollan nefropatía, por lo que debe determinarse periódicamente cada 3 a 6 meses. Los pacientes con elevación sostenida de la microalbuminuria tienen mayores posibilidades de presentar proteinuria en el futuro que aquellos en quienes la excreción se mantiene estable o disminuye.

Proteinuria: La presencia de proteinuria es un indicador de la severidad de la lesión renal, en esta etapa las alteraciones histológicas glomerulares se han establecido y frecuentemente se asocia a elevación de la presión arterial; la mayoría de los pacientes progresan a la insuficiencia renal crónica terminal.

Disminución de la filtración glomerular: Una vez que la filtración glomerular disminuye el deterioro es progresivo hacia estadios terminales [1, 27,31, 32].

Screening para albuminuria.- Un uroanálisis de rutina debe ser realizado al momento del diagnóstico en pacientes con diabetes tipo 2. Si el uroanálisis es positivo para proteínas, una medición cuantitativa puede ser de ayuda en el desarrollo del plan de tratamiento. Si el uroanálisis es positivo para proteínas es necesario un examen para descartar la presencia de microalbuminuria. La microalbuminuria raramente se presenta en pacientes con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico o antes de la pubertad, por lo tanto, el screening en individuos con diabetes tipo 1 debe realizarse durante la pubertad y después de cinco años de duración de la enfermedad ya que existe dificultad en precisar, el tiempo de instalación de la diabetes tipo 2, el screening debe realizarse al momento del diagnóstico. Después del screening inicial y en ausencia de microalbuminuria, un examen para determinar la presencia de microalbuminuria, debe realizarse anualmente.

PREVENCIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Control de la glucemia: En ambos tipos de diabetes (tipo 1 y 2) se ha demostrado que la hiperglucemia es el principal determinante de la progresión de la nefropatía diabética. Varios estudios han indicado que el control intensivo de la glucosa, retarda la aparición de proteinuria en pacientes con DMID con albuminuria normal. En un análisis retrospectivo de pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, Hasslacher et al., demostraron que los niveles elevados de glucosa posprandial relacionados con la progresión de la nefropatía.

El grupo de estudio del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), enroló a un gran número de pacientes, demostró que un adecuado control glucémico reduce el riesgo de retinopatía y nefropatía diabética, un control intensivo de la glucosa durante el estudio redujo el impacto de los valores basales de la HbA1c, que es la influencia previa de la exposición a la glucosa, que fue parcialmente reversible con terapia intensiva [2, 18, 19, 21, 24, 29].

Mathiesen y cols, encontraron que aquellos pacientes con DMID que progresaron de microalbuminuria a macroalbuminuria y con una disminución en el filtrado glomerular, tuvieron un promedio de tbA1c de 9.2% vs. 8.4% en aquellos pacientes con microalbuminuria estable durante los cinco años de duración del estudio. Por lo tanto, la microalbuminuria es altamente predictivo de progresión de la nefropatía diabética, en aquellos pacientes con altas concentraciones de HbA1c.

El grupo DCCT, estudió la relación entre el control intensivo de los niveles de glucosa y la respuesta secrefera del péptido- c en respuesta a varios estímulos. Se encontró un incremento en los niveles de péptido-c en suero de pacientes con diabetes tipo 1, con tratamiento intensivo; además se reportó que el mantenimiento de la secreción de péptido-c en el grupo con tratamiento intensivo, se redujo mas efectivamente el desarrollo y progresión de la nefropatía. Por lo tanto, la aparente capacidad para sostener la secreción de péptido-C produce una rara instancia en pacientes con tratamiento intensivo, con un mejor control y una baja incidencia de hipoglucemia y una reducción del riesgo de complicaciones por diabetes.

Otros trabajos sobre fisiología de péptido-c postularon una eficacia independiente sobre la instalación y progresión de las complicaciones de la diabetes mellitus. En estudios con modelos humanos, los niveles de proteinuria disminuyeron con la administración de péptido-C, sugiriendo un efecto independiente del péptido-C en correlación con el control glucémico de los pacientes diabéticos, los mecanismos postulados incluyen un aumento en la utilización de glucosa y una reducción en la albuminuria. Por lo tanto, la administración de péptido-C o un péptido con estructura similar como agente farmacológico a pacientes diabéticos (independientemente de los cambios en el control glucémico) podría reducir el riesgo de desarrollar complicaciones.

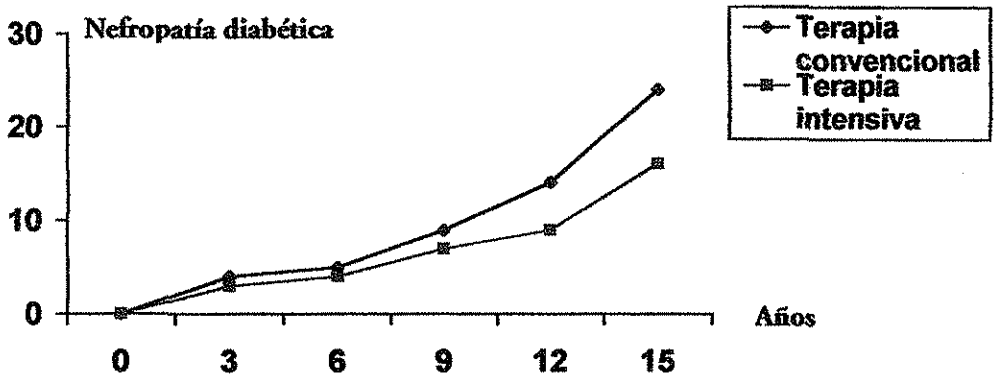
El grupo de estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) investigó el efecto del control intensivo de la glucosa sanguínea y el riesgo de complicaciones en pacientes con diabetes tipo 2 ; utilizando sulfonilureas o insulina (UKPDS33) [24].

Se reclutaron 3867 pacientes recientemente diagnósticos con diabetes tipo 2, los cuales fueron aleatorizados para recibir tratamiento intensivo con una sulfonilurea (clorpropamida, glibenclámda o glipizida), insulina ó tratamiento convencional con dieta. A 10 años de seguimiento se observó que la hemoglobina glucosilada (HbA1c) fue del 70% en el grupo convencional. No hubo diferencias en la HbA1c entre los agentes farmacológicos utilizados en el grupo de tratamiento intensivo.

Se observó una disminución del 25% del riesgo de enfermedad microvascular (que incluye la nefropatía diabética). La disminución del riesgo de albuminuria fue del 54%. La reducción en la progresión de la albuminuria con el tratamiento intensivo, fue acompañado por una reducción del riesgo de desarrollar insuficiencia renal, ya que hubo un 67% de reducción del riesgo en aquellos pacientes que tuvieron un incremento al doble de lo normal de creatinina plasmática y 74% de reducción del riesgo en aquellos con un incremento al doble de la urea. Este resultado es potencialmente importante, ya que, aunque menos del 1% de los pacientes del UKPDS desarrollaron insuficiencia renal, en muchas poblaciones, la diabetes tipo 2 es la principal causa de insuficiencia renal [Fig. 3].

El control intensivo de la glucosa sanguínea con insulina o sulfonilureas disminuye sustancialmente el riesgo de complicaciones microvasculares, en pacientes con diabetes tipo 2. Todos los tratamientos intensivos aumentaron el riesgo de hipoglucemia.

Figura 3. Comparación entre terapia intensiva y terapia convencional en el desarrollo de la nefropatía diabética.



Los análisis epidemiológicos del estudio UKPDS demostró que por cada 1% de incremento en la HbA1c, se eleva el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares, los estudios han demostrado que un control estricto de la glucosa, combinado con un diagnóstico temprano, están asociados con una disminución significativa del retraso y prevención del desarrollo de complicaciones como la nefropatía.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tratamiento antihipertensivo

Mogensen, demostró que el tratamiento antihipertensivo puede disminuir la tasa de declinación en la función renal. Varios estudios han mostrado que el tratamiento preventivo de la nefropatía debe involucrar un adecuado control antihipertensivo en ambas formas de diabetes. La diabetes tipo 2 y la hipertensión son condiciones comúnmente asociadas, ambas incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular y renal. La prevalencia de hipertensión en diabetes tipo 2 es más alta que en la población general, especialmente en pacientes jóvenes. En pacientes entre los 45 años, el 40% son hipertensos, la proporción se incrementa a 60% a la edad de 75 años. La hipertensión es un factor de riesgo para el desarrollo de microalbuminuria [2].

El grupo de estudio UKPDS realizó un estudio multicéntrico para evaluar el control de la presión arterial en el desarrollo de complicaciones. El grupo asignado a un control estricto de las cifras tensionales tuvo una reducción del riesgo de enfermedad microvascular del 37% [20, 23].

En el UKPDS 39 se comparó la eficacia de un beta bloqueador (atenolol) y un IECA (captopril) en la reducción del riesgo de complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes, el objetivo fue determinar si alguno de estos fármacos tenía alguna ventaja o desventaja, en la prevención de complicaciones. Se observó que la progresión de albuminuria fue similar en ambos grupos; la disminución de la presión arterial con captopril o atenolol fue igualmente efectiva en la reducción de las complicaciones; evidenciando que estas drogas no tienen ningún efecto benéfico específico o efecto deletéreo, lo que sugiere que la reducción de la presión arterial por sí misma es el factor más importante que el tratamiento utilizado [22, 28].

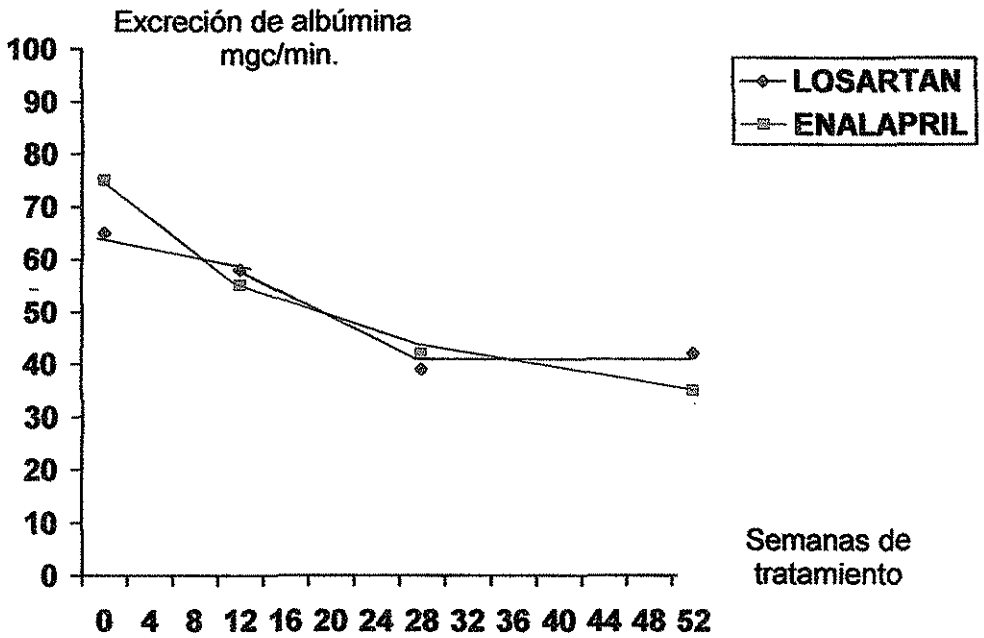
Lacourcière y cols. Compararon los efectos de un bloqueador de los receptores II de angiotensina (losartan) con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril) sobre la albuminuria y función renal, en pacientes con diabetes tipo 2, en etapas tempranas de nefropatía.

El estudio fue prospectivo, doble ciego con enalapril y losartan administrados solos o en combinación con hidroclorotiazida y otros agentes antihipertensivos. Ambos fármacos solos o en combinación indujeron una reducción significativa en la presión arterial, sin una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos [33].

La excreción urinaria de albúmina disminuyó significativamente en pacientes tratados con losartan de 64.1 a 4.5 mcg/min y en aquellos tratados con enalapril de 73.9 a 33.5 mcg/min; después de 52 semanas de terapia. Una relación significativa entre los cambios en la presión sistólica y diastólica y la disminución de la excreción urinaria de albúmina a las 52 semanas, fueron observados en ambos grupos. La disminución de la tasa de filtración glomerular fue estabilizada al final de la terapia y fue idéntica en ambos grupos de tratamiento.

El tratamiento con enalapril fue asociado con una incidencia altamente significativa de tos y un incremento en el ácido úrico sérico comparado con losartan. Los resultados del estudio indican que a un año de tratamiento antihipertensivo con losartan o enalapril se redujo significativamente la excreción urinaria de albúmina en pacientes con diabetes tipo 2 con hipertensión y nefropatía en etapas tempranas. La reducción de la proteinuria esta en relación con la disminución de la presión arterial [Fig. 4].

Figura 4. Excreción urinaria de albúmina en El grupo de Losartan y Enalapril.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Aféresis de lipoproteínas de baja densidad.

Los principales factores patogénicos en el desarrollo de la nefropatía diabética, son los niveles de glucosa y la hipertensión arterial; sin embargo, se ha sugerido que otros factores pueden contribuir a la progresión de la nefropatía, la hiperlipidemia ha sido involucrada en este proceso. En pacientes con hiperlipidemia se ha observado un decremento más rápido de la función renal que en aquellos sin hiperlipidemia. La disminución de los lípidos con agentes hipolipemiantes, pueden tener un efecto benéfico al retrasar la progresión de la nefropatía diabética. Este efecto es aun controversial y otros reportes no indican influencia de estos agentes en la progresión de la nefropatía.

La aféresis de lipoproteínas de baja densidad es un procedimiento extracorporeo que remueve específicamente apo-B-lipoproteínas directamente de la sangre; el plasma pasa a través de columnas que contienen dextran sulfato, los LDL, VLDL y Lp (a) son absorbidos selectivamente por los ligandos de la superficie absorbente. Este sistema puede remover una gran cantidad de lípidos del plasma, los niveles de LDL y VLDL pueden disminuir en un 70 a 80% en dos o tres horas.

Este sistema ha demostrado ser eficaz y seguro, y se ha sugerido que podría retardar la progresión de la nefropatía si es realizada progresivamente en un intervalo de dos semanas [26].

Efecto de los IECA en la prevención de la nefropatía diabética.

En pacientes con DIMD y microalbuminuria en quienes la presión arterial es normal, los inhibidores de la ECA han demostrado ser de utilidad en la disminución de la albuminuria. En un estudio placebo controlado a 8 años, el captopril previno el desarrollo de macroproteinuria y fue asociado con la estabilización de la función renal; este estudio por Mathiese y cols., aportó la primera evidencia de que el inicio de IECA en la población normotensa, pospone y en algunos casos previene el desarrollo de la nefropatía. En pacientes con DMNID y microalbuminuria los estudios placebo controlados han reportado la eficacia de los IECA en la reducción y prevención de la albuminuria a menos a 4 años de seguimiento.

En el estudio AIPRI realizado con benazepril, se demostró fármaco provee protección contra el deterioro progresivo de la función renal en pacientes con nefropatía diabética. El efecto benéfico de los IECA puede ser atribuido a otros mecanismos diferentes a la reducción de la presión arterial. Su efecto protector puede estar mediado por cambios hemodinámicos o por un efecto directo de la droga sobre la membrana basal glomerular. En cualquiera de los casos se reduce la excreción urinaria de proteínas que protege contra la progresión de la enfermedad, los mecanismos postulados son una reducción en el tráfico de proteínas en las células mesangiales, disminución en la concentración seria de lípidos y disminución de la agregación plaquetaria. Estos efectos protectores están asociados a una disminución sustancial en la presión arterial y excreción urinaria de proteínas [2, 3, 13, 25].

Terapia combinada.

La combinación de un calcio-antagonista con un IECA, podría resultar en una mayor reducción en la excreción urinaria de proteínas y una progresión mas lenta en los cambios morfológicos de la nefropatía. Bakris y cols. Han comparado los efectos hemodinámicos y antiproteínuricos del verapamil y del lisinopril, solos ó en combinación; en un estudio realizado se compararon tres grupos de pacientes con DMNID, macroproteinuria, hipertensión e insuficiencia renal. Los pacientes tratados con la combinación de calcioantagonista y un IECA mostraron la mayor reducción de la albuminuria. Así mismo la disminución en la tasa de filtración glomerular fue más baja en el grupo con terapia combinada. Sano y cols. Demostraron que la adición de enalapril a nifedipina confiere un efecto adicional en la disminución de la albuminuria en un grupo de pacientes con DMNID y microalbuminuria [27].

Restricción de proteínas en la dieta.

Varios estudios han demostrado una disminución en el deterioro de la tasa de filtración glomerular y una reducción de la albuminuria en pacientes diabéticos con nefropatía tratados con dietas baja en proteínas (0.6 g/kg). La reducción de la ingesta de proteínas se puede obtener a través de un incremento en las cantidades de pan, pastas, legumbres y fruta y una reducción en las cantidades de queso, carne y pescado. Una ingesta baja en proteínas protege contra la esclerosis progresiva del glomerulo en pacientes con nefropatía diabética. La dieta baja en proteínas ejerce un profundo efecto sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona; de hecho una dieta baja en proteínas *per se* suprime este a sistema mejorando la función renal [30].

El rol de los antioxidantes en la nefropatía diabética.

Estudios recientes han demostrado que los productos tóxicos derivados del óxido nítrico y la liberación de radicales libres contribuyen a el daño glomerular en la nefropatía diabética. Si los productos tóxicos de la reacción del óxido nítrico con superóxidos están incrementados en diabetes, el tratamiento con antioxidantes, incluyendo el ácido K lipoico, desferrioxamina y vitamina E, han mostrado tener capacidad de bloquear a los radicales libres. Sin embargo se necesitan más estudios que respalden su eficacia para prevenir el daño renal en diabetes [11].

Opciones terapéuticas para pacientes con insuficiencia renal crónica terminal.

Los pacientes en etapa terminal tienen al menos tres opciones.

- a) Hemodiálisis crónica.
- b) Diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC).
- c) Transplante renal.

La supervivencia de los pacientes diabéticos en tratamiento con diálisis es menor comparada con otros pacientes con insuficiencia renal por otras causas. La supervivencia de pacientes en programa de DPAC es similar a la de aquellos que se encuentran en hemodiálisis. La DPAC puede ser indicada específicamente en aquellos pacientes con dificultades para establecer accesos vasculares o inestabilidad hemodinámica durante las sesiones de hemodiálisis.

Aunque la supervivencia de pacientes diabéticos después del transplante es inferior a la de los pacientes no diabéticos ha demostrado ser benéfico para éste tipo de pacientes. Aunque en el pasado, pocos pacientes con diabetes tipo 2 fueron considerados para transplante, esta posición debería ser modificada en vista de que se ha observado que la supervivencia de los pacientes trasplantados con diabetes tipo 2 sin enfermedad vascular es similar a la de pacientes no diabéticos [27].

El rol de los antioxidantes en la nefropatía diabética.

Estudios recientes han demostrado que los productos tóxicos derivados del óxido nítrico y la liberación de radicales libres contribuyen a el daño glomerular en la nefropatía diabética. Si los productos tóxicos de la reacción del óxido nítrico con superóxidos están incrementados en diabetes, el tratamiento con antioxidantes, incluyendo el ácido K lipoico, desferrioxamina y vitamina E, han mostrado tener capacidad de bloquear a los radicales libres. Sin embargo se necesitan más estudios que respalden su eficacia para prevenir el daño renal en diabetes [11].

Opciones terapéuticas para pacientes con insuficiencia renal crónica terminal.

Los pacientes en etapa terminal tienen al menos tres opciones.

- a) Hemodiálisis crónica.
- b) Diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC).
- c) Trasplante renal.

La supervivencia de los pacientes diabéticos en tratamiento con diálisis es menor comparada con otros pacientes con insuficiencia renal por otras causas. La supervivencia de pacientes en programa de DPAC es similar a la de aquellos que se encuentran en hemodiálisis. La DPAC puede ser indicada específicamente en aquellos pacientes con dificultades para establecer accesos vasculares o inestabilidad hemodinámica durante las sesiones de hemodiálisis.

Aunque la supervivencia de pacientes diabéticos después del trasplante es inferior a la de los pacientes no diabéticos ha demostrado ser benéfico para éste tipo de pacientes. Aunque en el pasado, pocos pacientes con diabetes tipo 2 fueron considerados para trasplante, esta posición debería ser modificada en vista de que se ha observado que la supervivencia de los pacientes trasplantados con diabetes tipo 2 sin enfermedad vascular es similar a la de pacientes no diabéticos [27].

DISCUSION

En la última década, la nefropatía diabética ha llegado a ser la principal causa de insuficiencia renal crónica terminal en Estados Unidos, América latina y algunos países de Europa.

La fisiopatología de la nefropatía diabética, involucra la interacción de factores metabólicos y hemodinámicos. Los factores metabólicos relevantes incluyen vías dependientes de glucosa como la glucación avanzada, incremento en la formación de polioles y activación de protein-cinasa-C. La hiperglucemia es un factor importante en el desarrollo de proteinuria en pacientes con diabetes.

Estudios recientes han identificado transportadores de glucosa en las células mesangiales, con una alta afinidad por la glucosa, capaces de saturarse con concentraciones de glucosa cercanas a los normal, se ha especulado que existe una alteración en la expresión de estos transportadores, para captar cantidades excesivas de glucosa. Los productos finales de la glucación avanzada, son capaces de alterar directamente, la estructura física y la propiedades de la matriz extracelular.

Inhibidores específicos de estas vías de daño renal, están siendo investigados para tratar de establecer nuevas opciones para la prevención y tratamiento de la nefropatía diabética.

Hasta el momento, la principal medida preventiva es el control estricto de la glucosa, el grupo de estudio UKPDS, se ha dado a la tarea de comparar diversos regímenes de tratamiento ya sea , con insulina, sulfonilureas, biguanidas o terapia combinada, para tener un control adecuado de la glucosa, comparándolos con tratamiento convencional con dieta. Los resultados revelan que el control intensivo de la glucosa con cualquiera de los tratamientos intensivos, disminuye sustancialmente el riesgo de complicaciones microvasculares, incluyendo la nefropatía diabética.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Estos resultados concuerdan con los estudios realizados por el grupo DCCT, en los que se reporta una estabilización del filtrado glomerular, y retraso en la instalación y progresión de la albuminuria con tratamiento intensivo.

Los principales factores hemodinámicos a considerar es la hipertensión arterial sistémica, la hipertensión intraglomerular y el rol de las hormonas vasoactivas, como la angiotensina II. Varios estudios han evaluado el efecto a largo plazo de la terapia antihipertensiva sobre la progresión de la nefropatía diabética. Muchos autores han realizado diferentes estudios comparando IECA con beta-bloqueadores ó calcio-antagonistas, y todos estos estudios han demostrado que el tratamiento antihipertensivo temprano *per se* es capaz de retrasar la disminución de la función renal, en pacientes con nefropatía diabética .

Los agentes que inhiben el sistema renina-angiotensina, como son los IECA y los antagonistas de los receptores II de angiotensina, pueden ser utilizados como nefroprotectores en pacientes normotensos e hipertensos. El efecto antiproteínurico de los IECA es independiente de su efecto sobre la presión arterial sistémica.

La patogénesis de la nefropatía diabética, aún no es del todo clara y se han propuesto una gran variedad de mecanismos como: predisposición genética, hiperglucemia *per se* glucosilación no enzimática, hiperfiltración y factores de crecimiento. Es posible que una intervención multidisciplinaria, puede actuar sobre los diferentes mecanismos patogénicos , retrasando o cambiando la historia natural de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Es prioritario, realizar un monitoreo cuidadoso de pacientes con DMID y DMNID, para evidenciar en forma temprana la presencia de enfermedad renal. Un screening para albuminuria, debe ser realizado al momento del diagnóstico en pacientes con diabetes tipo 2; en pacientes con diabetes tipo 1, debe realizarse en la pubertad y 5 años después del diagnóstico. Después del screening inicial y en ausencia de albuminuria, éste debe realizarse anualmente.

El control intensivo de la glucosa independiente de la terapia utilizada, disminuye sustancialmente el riesgo de complicaciones microvasculares incluyendo la nefropatía diabética.

El adecuado control de la presión arterial con IECA, beta-bloqueadores o calcio-antagonistas, reduce la incidencia de nefropatía. No existe evidencia de que alguna de estas drogas tenga un efecto benéfico o deletéreo específico, la reducción de la presión arterial por sí misma es más importante que el tratamiento utilizado.

La utilización de IECA, en pacientes normotensos o hipertensos ha demostrado, proveer protección contra el deterioro progresivo de la función renal, en pacientes con nefropatía diabética.

La combinación de una dieta baja en proteínas, tratamiento antihipertensivo, y adecuado control metabólico, en pacientes con alteraciones tempranas de la función renal, pueden posponer la progresión de la insuficiencia renal.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Fouster D.W. Diabetes Mellitus En: Harrison, Isselbacher, Principios de Medicina Interna, 14ª edición, Editorial Interamericana, Barcelona.

2.- Andrea Manto, Patrizia Cotroneo, Giampiero Marra, Paolo Magnani, Pietro Tilli, Aldo V. Greco, Gionavanni Ghirlanda, Effect to intensive treatment on diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes, *Kidney Int* 1995 Jan;47(1):p231-5

3.- Giuseppe Marchio, Daniele Alverti, Gérard Janin, Francesco Locatelli, Johannes F. E. Mann, Mario Motolese, Claudia Ponticelli, Eberhard Ritz, Pietro Zucchelli; and The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group, *N Engl J Med* 1996;334:939-45

4.- The Expert Committee on the Diagnosis And Classification of Diabetes Mellitus, Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 1997 Jul;20(7):p1183-97

5.- Hanna E. Abboud, Growth factors and diabetic nephropathy : An overview, *Kidney Int Suppl* 60 (1997):ppS-3-S6

6.- Fuad N. Ziyadeh and Dong Cheol Han, Involment of transforming growth factor-2 and its receptors in the pathogenesis of diabetic nephropathy, *Kidney Int Suppl*.60(1997):ppS-7-S11.

7.- Chun-Gyoo Ihm, Monocyte chemotactic peptide-1 in diabetic nephropathy, *Kidney Int Suppl*.60(1997):ppS20-S22

8.- Sang-Kyu Ha and Jung-Kun Seo, Insertion/deletion polymorphism in ACE gene as a predictor for progression of diabetic nephropathy, *Kidney Int Suppl*.60(1997):ppS28-S32

- 9.- Robert Zietse, William Weimar, and Maarten A. Schaleramp, Atrial natriuretic peptide in diabetic nephropathy, *Kidney Int Suppl.*60(1997):ppS33-S41
- 10.- Sharon Adler, Structure-function relationships in diabetic nephropathy : Lessons and limitations, *Kidney Int Suppl.*60(1997):ppS42-S45
- 11.- Patricia A. Craven, Frederick R. De Robertis and Mona Melgen, Nitric oxide in diabetic nephropathy, *Kidney Int Suppl.*60(1997):ppS46-S53
- 12.- Hi Bahl Lee, Mi Kyung Cha, Kyoung Il Song, Jeong Ho Kim, Eun Young Lee, Sung Il Kim, Jin Kim and Myung Hi Yoo, Pathogenic role of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy, *Kidney Int Suppl.*60(1997):ppS60-S65
- 13.- Francesco Locatelli, Ian R.I. Carbarsn, Giuseppe Maschio, Johannes F.E. Mann, Claudio Ponticelli, Eberhard Ritz, Daniele Alberti, Mario Motolese, Gérard Janin, Pietro Zucchelli, and the Angiotensin-Convertins-Enzyme-Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group, Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study, *Kidney Int Suppl.*63(1997):ppS63-S66
- 14.- Alistair J. Ingran and James W. Scheley, Protooncogenes expression and diabetic kidney injury, *Kidney Int Suppl.*60(1997):ppS-70-S76
- 15.- Charles W. Heilig , Frank C. Brosius, III, Douglas M Henry, Glucose transporters of the glomerulus and the implications for diabetic nephropathy, *Kidney Int Suppl.*60(1997):ppS91-S99
- 16.- D. Simmons, M Searle, Risk of diabetic nephropathy in potential living related kidney donors, *BMJ* 1998;316:846-8

- 17.- Johan A. Fagerudd, Lise Tarnow, Peter Jacobsen Suante Stenman, Fleming S. Nielsen , Kim J. Pettersson-Fernholm, Carola Gronhagen-Riska, Hans-Henrik Parving, and Per-Henrik Gropul, Predisposition to Essential Hypertension and Development of Diabetic Nephropathy in IDDM Patients, *Diabetes* 47:439-444,1998
- 18.- Michael W. Staffes, Glycemic control and the initiation and progression of the complications of diabetes mellitus , *Kindney Int Suppl.* 63(1998):ppS36-S39
- 19.- Mark E Cooper, Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetes nephropathy, *Lancet* 1998;352:213-19
- 20.- UK Prospective Diabetes Study Group, Cost effectiveness analysis of improved blood presure control in hypertensive patients with 2 diabetes:UKPDS 40, *BMJ* 1998;317:720-6
- 21.- UK Prospective Diabetes Study Group, Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34), *Lancet* 1998;352:854-65
- 22.- UK Prospective Diabetes Study Group, Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39, *BMJ* 1998;317:713-20
- 23.- UK Prospective Diabetes Study Group, Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38, *bmj* 1998;317:703-12
- 24.- UK Prospective Diabetes Group, Intensive blood glucose with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), *Lancet* 1998;352:837-52

- 25.- PA Kalra, M Kumwenda, P MacDowall, M O Roland, Questionnaire study and audit of use of angiotensin converting enzyme inhibitor and monitoring in general practice: the need guidelines to prevent renal failure, *BMJ* 1999;318:234-7
- 26.- Toshiyuli Nakoo, Maki Yoshino, Hiroshi Matsumoto, Tomonari Okada, Myongji Han, Hiromi Hidaka, Tamami Shino, Chikayuki Yamada, Yume Nagaoka and Todashi Miyahara, Low density lipoprotein apheresis retards the progression of hyperlipidemic overt diabetic nephropathy, *Kidney Int Suppl.*71(1999):ppS206-S209
- 27.- E. Ritz, Nephropathy in type 2 diabetes, *J Intern Med* 1999;245:111-26
- 28.- P.T. Sawicki, R. Bener, M Berger and I. Muhlhauser, Non linear effects of blood pressure and glycosylated haemoglobin on progression of diabetic nephropathy, *J Intern Med* 2000;247:131-138
- 29.- Jan W Campbell, Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes, *BJC* 2000;7:625-31
- 30.- American Diabetes Association, Clinical Practice Recommendations 2000, *Diabetes Care*, Suppl.1(2000):ppS1-S116
- 31.- Franco Guevara Martha y Herrera Acosta Jaime, Nefropatía diabética: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, *Tratado de diabetología*, INNSZ.
- 32.- Ibraim HA, Vora JP, Diabetic nephropathy, *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1999 Jul;13(2):p239-64
- 33.- Yves Lacourcière, André Bélanger, Chantal Godin, Jean-Pierre Halle, Stuart Roos, Noel Wright and Jean Marion, Long-term comparison of Losartan and Enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetes with early nephropathy, *Kidney Int* 58:762-69,2000