

## **EDITORIAL**

### **NEFROPATIA DIABETICA: SEAMOS OPTIMISTAS. -**

Desde el inicio de la diabetes Mellitus tipo I hasta el desarrollo de proteinuria clínicamente detectable transcurre un período de más de 10 años (en promedio 18). En 1963, Keen y colaboradores (11) desarrollaron un método de radioinmunoanálisis para la detección de albúmina urinaria; supusieron estos investigadores que la excreción de albúmina era progresiva con el tiempo, desde cantidades mínimas, no detectables por los métodos habituales del laboratorio clínico, hasta la proteinuria masiva. Esta hipótesis no necesariamente es cierta, pero la detección de pequeñas concentraciones de albúmina en la orina de pacientes diabéticos, cuando no existe evidencia clínica de daño renal en ellos, constituye un elemento fundamental en la investigación de la fisiopatología de la nefropatía. Una demostración importante fué la de albuminuria aún en personas sanas (hasta 26 mg/h) (11). Por ello, se introdujo el término microalbuminuria que englobaría excreciones superiores a lo normal pero menores al límite de detección de la proteinuria clínica. Un porcentaje elevado de pacientes con microalbuminuria desarrollarán proteinuria, por lo que constituye un factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía clínica (15, 22). No hay consenso en relación al nivel de microalbuminuria que constituye tal factor de riesgo.

Desde hace varios años se conocen una serie de alteraciones funcionales renales que se demuestran aún en pacientes diabéticos recién diagnosticados, entre ellas elevación de la tasa de filtración glomerular (TFG). No están claras las razones por las que se producen esos cambios, habiéndose aducido aumento del volumen del líquido extracelular, a su vez causado por la hiperglicemia: hipertrofia renal; aumento en los niveles séricos de glucagón y hormona humana del crecimiento; y, cambios en los niveles de hormonas vasoactivas (catecolaminas y angiotensina). Sin embargo, ninguno de esos factores explica los hallazgos encontrados, al corregirse la hiperglicemia, la TFG se reduce pero no regresa a los niveles normales, manteniéndose elevada por meses o años; la hipertrofia renal no explica algunos cambios rápidos de la TFG, pudiendo disminuir ésta y mantenerse la hipertrofia. (23) los niveles séricos de glucagón y hormona del crecimiento que se demuestran en los diabéticos(3, 17) ocasionan sólo elevaciones mínimas y pasajeras de la TFH. En cuanto al papel jugado por las hormonas vasoactivas, por ahora es sólo hipotético. Sea cual sea la explicación, la elevación de la TFG ("hiperfiltración glomerular") es un hecho demostrado. Hostteter y colaboradores(10) postulan que la hiperfiltración es la que inicia el proceso de engrosamiento de la membrana basal glomerular y aumento de la matriz mesangial que caracterizan la glomerulosclerosis diabética. Una vez iniciado, el proceso se perpetúa a sí mismo, pues el engrosamiento de la membrana y el ensanchamiento de la matriz mesangial reducirán la luz capilar, conduciendo en último término a la obstrucción glomerular con mayor hiperfiltración de los glomerúlos restantes.

Deckert y colaboradores (6) postulan la hipótesis de que cambios en la permeabilidad glomerular selectiva dependiente de cargas eléctricas es la alteración primaria y que los procesos hemodinámicos de hiperfiltración actúan a posteriori. El proceso podría iniciarse a nivel de la membrana basal con una disminución de las cargas aniónicas, un aumento de las catiónicas, o una combinación de ambos procesos. Sólo existen algunas evidencias que sugieren disminución de las cargas aniónicas(6, 19, 20). De los constituyentes de la membrana basal glomerular, es el sulfato de heparán el que cuantitativamente contribuye en mayor medida en la determinación de la carga aniónica en dicha estructura, por lo que es el centro de atención cuando se postulan cambios de carga eléctrica. La incapacidad de producir sulfato de heparán parece ser factor causal del síndrome nefrótico congénito (20) la neutralización del sulfato de heparán con sulfato de protamina inyectado por vía intravenosa en animales de experimentación, produce inmediatamente albuminuria((19) en la población general parecen existir dos grupos de individuos clasificables según la velocidad de producción de sulfato de heparán, lo que podría explicar por qué sólo algunos pacientes diabéticos desarrollan la glomerulosclerosis (los que lo producen más lentamente (6).

Debe reconocerse que los factores hasta ahora implicados en el desarrollo de la glomerulosclerosis diabética (estructurales y hemodinámicos) no son excluyentes, pudiendo cada uno ser determinante en el desarrollo y progreso de las lesiones en diferentes etapas de la enfermedad.

Del análisis anterior nace un optimismo cauteloso en relación a posibilidades terapéuticas. El primer aspecto a analizar es el del control metabólico. Es natural suponer que el trastorno fundamental de estos pacientes, la hiperglicemia, sea factor causal en el desarrollo de las lesiones renales propias de la enfermedad; sin embargo, hasta hace poco tiempo se carecía de algún método que permitiera evaluar el "control" de un diabético en forma adecuada y conocemos que un diabético aún recibiendo insulina presenta hiperglicemias. El advenimiento de métodos para la medición de hemoglobinas glicosiladas ha significado un avance importante(9), pues el porcentaje de hemoglobina que se encuentra en forma glicosilada refleja el nivel de la glicemia en el período de 2-4 meses anteriores a su medición. Los estudios publicados (8, 12, 21) en los que se evalúa control diabético (según niveles de hemoglobinas glicosiladas) y su relación con desarrollo de glomerulosclerosis son controversiales, sin que pueda afirmarse en forma definitiva que hiperglicemia es deletérea para el riñón. Quizás sea necesario un tiempo de observación más prolongado(7), habida cuenta de que se necesitan años para el desarrollo de las lesiones renales.

Otra posibilidad terapéutica es el control de la tensión arterial. No caben dudas que una vez que el paciente se hace proteinúrico, lo único que retrasa el desarrollo de uremia es el control estricto de la tensión arterial (14, 16) y por extensión se ha evaluado el efecto de este tratamiento en etapas tempranas de la nefropatía, cuando sólo puede demostrarse microalbuminuria. Los resultados son sugerentes(4) y parece lógico intentar mantener la tensión arterial de pacientes diabéticos en niveles inferiores a 140/90 mmHg, sobre todo si presenta microalbuminuria.

La cantidad de proteína en la dieta del diabético puede manipularse a fin de minimizar la hiperfiltración. Según la American Diabetes Association (1), del 12 al 20% del contenido calórico de la dieta del diabético debe ser en forma de proteínas, rango amplio que significaría para un adulto promedio de 70 Kg de peso y necesidades calóricas de 1500 cal/día, una cantidad de proteína dietética que va de 0,64 hasta 1.07 gr/Kg-peso/día. La mayoría de los nutricionistas en nuestra ciudad utilizan en sus cálculos el porcentaje mayor (comunicación personal) Esta cantidad de proteína dietética es mayor que los requerimientos aceptados (0.8 gr/Kg-peso/día (18) y, aún más importante, un estímulo para el aumento de la TFG que se sucede en los períodos post-prandiales(2). Además, es limitado el porcentaje de pacientes diabéticos que cumplen con la dieta que se les recomien-

da (observaciones no publicadas); con frecuencia ingieren más de lo calculado. En este sentido, Kupin y colaboradores (13) encuentran TFG elevadas en diabéticos tipo I luego de un período semanal de alta ingestión protéica (3, 5 gr/Kg-peso/ día); al disminuir la proteína dietética a 1, 5 gr/Kg-peso-día durante una semana, la TFG disminuye; los niveles alcanzados por diabéticos y controles no son diferentes al final de cada uno de los dos períodos. Nótese que las cantidades de proteína utilizadas en ese estudio exceden las recomendaciones que se mencionan arriba. Siendo la hiperfiltración uno de los factores que se ha postulado como causal para el futuro desarrollo de nefropatía clínica, es necesario estudiar si la cantidad de proteína que ingiere el diabético es dañina para el riñón.

El número de diabéticos que llegan a insuficiencia renal terminal es cada vez mayor, y por ende, habrá incremento en el número de estos pacientes que necesitarán ingresar a nuestras unidades de diálisis tal como sucede en la actualidad en otros países. Así, la clarificación de los mecanismos fisiopatológicos que se suceden en la diabetes y conducen a la uremia presenta mucho más que un interés académico. Los avances logrados en los últimos años nos hacen sentir optimistas.

Crispin Marín

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Principales of nutrition and dietary recommendations for individuals with diabetes mellitus: *Diabetes*, 28; 1027-1030, 1979.
- 2— BOSCH J.P., SACCAGIA A., LAUER A., RONCO C., BELLEDONE M., GLABMAN S.: Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Amer. J. Med* '75; 943-950, 1983.
- 3— CORVILIAN J., ABRAMOV M.: Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man. *J. Clin Invest.* 41; 1230-1235, 1962.
- 4— CHRISTIANSEN C.K., MOGENSEN C.E.: Effect of antihypertensive treatment on progression of incipient diabetic nephropathy. *Hypertension* 7: (suppl), 109-114, 1985.
- 5— DECKERT T., FELDT-RASMUSSEN B., MATHIESEN E.R., BAKER L.: Pathogenesis of incipient nephropathy: a hypothesis. *Diabetic Nephropathy* 3; 83-88, 1984.
- 6.— DECKERT T., POULSEN J.E.: Diabetic nephropathy: Fault or destiny? *Diabetologia* 21; 178-183, 1981.

- 7- FELDT-RASMUSSEN B., MATHIESEN E.R., DECKERT T.: Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* II: 1300-1304, 1986.
- 8- FELDT-RASMUSSEN B., MATHIESEN E.R., HEGEDUS L., DECKERT T.: Kidney function during 12 months of strict metabolic control in insulin dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *N. Eng. J. Med* 314: 665-670, 1986.
- 9- HEALTH AND PUBLIC POLICY COMMITTEE, AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS: Glycosylated hemoglobin assays in the management and diagnosis of diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 101: 710-713, 1984.
- 10- HOSTTETER T.H., RENNKE H.G., BRENNER B.M.: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Amer. J. Med.* 72: 375-380, 1982.
- 11- KEEN H., CHLOUVERAKIS C.: An immunoassay method for urinary albumin at low concentrations. *Lancet* II: 913-916, 1963.
- 12- KROC COLLABORATIVE STUDY GROUP: Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. *N. Eng. J. Med.* 311: 365-372, 1984.
- 13- KUPIN W.L., CORTES P., DULMER F., FELDKAMP C.S., KILATES M.C., LEVIN N.: Effect on renal function of change from high to moderate protein intake in type I diabetic patients. *Diabetes* 36: 73-79, 1987.
- 14- MOGENSEN C.E.: Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Brit Med J.* 285: 685-688, 1982.
- 15- MOGENSEN C.E.: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Eng. J. Med.* 310: 356-360, 1984.
- 16- PARVING H. H., ANDERSEN A. R., SMIDT U., SVENDSEN P.A.: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* I: 1175-1179, 1983.
- 17- PARVING H. H., CHRISTIANSEN J. S., NOER I., TRONIER B., MOGENSEN C. E.: The effect of glucagon infusion on kidney function in short-term insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 19: 350-354, 1980.
- 18- RUDMAN D., BLEIER J.C.: Nutritional requirements. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. p425 Petersdorf R.G., Adams R., D., Braunwald E., Isselbacher K. J., Martin J. B., Wilson J. D., eds. McGraw-Hill, Inc. 10th edition 1983.
- 19- VEHASKARI V.M., ROOT E. R., GERMUTH F.G., ROBSON A.M.: Glomerular charge and urinary protein excretion: Effects of systemic and intrarenal polycation infusion in the rat. *Kidney International* 22: 127-135, 1982.
- 20- VERNIER R.L., KLEIN D.J., SISSON S.P., MAHAN J.D., OEGEMA T.R., BROWN D.M.: Heparan sulfate-rich anionic sites in the human glomerular basement membrane. *N Eng J Med* 309: 1001-1009, 1983.
- 21- VIBERTI G.C., BILOUS R.W., MACKINTOSH D., BENDING J.J., KEEN H.: Long term correction of hyperglycemia and progression of renal failure in insulin-dependent diabetes. *Brit Med J.* 186: 598-602, 1983.

- 22- VIBERTI G.C., HILL R.D., JARRETT R.J., ARGYROPOULOS A., MAHMUD U., KEEN H.: *Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet, I; 1430-1432, 1982.*
- 23- WISEMAN M.J., SAUNDERS A.J., KEEN H., VIBERTI G.C.: *Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. N Eng J. Med 312; 617-621, 1985.*
-