

Prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la Nefropatía Diabética

Recomendaciones de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) Avalado por la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH)

Editores:

Dr. Juan Rosas Guzmán (Presidente de ALAD, México); *Dr. Ernesto García Rubí* (México);
Dr. Francisco J. Gómez Pérez (México); *Dr. Jorge Calles* (México – EUA)

Grupo de trabajo:

Dr. Alberto Barceló OPS-Washington DC; *Dr. Guillermo García* (SLANH, México);
Dr. Ricardo Correa-Rotter (SLANH, México); *Dr. Derek Barragán* (Bolivia); *Dra. Graciela Vitarella* (Uruguay);
Dr. Jorge Anselmo Valdivia López (México); *Dr. José Mesa Pérez* (México – Cuba); *Dra. Graciela Alexanderson Rosas* (México); *Dra. Martha Calvagno* (Argentina); *Dra. Omidres Pérez* (Venezuela); *Dr. Antonio González Chávez* (México);
Dr. Manuel Licea Puig (Cuba); *Dr. José Roberto Gómez Cruz* (México); *Dr. Agustín Lara* (México);
Dr. Fadlo Fraige Fihlo (Brasil); *Dr. Maximino Ruiz* (Argentina); *Lic. Erika Naranjo Mondragón* (México);
Dr. Henry Pérez Reyes (México); *Dr. Antonio García de León* (México)

Nefropatía Diabética

Introducción

La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones más temidas de la diabetes. Además del costo económico por su tratamiento, el impacto en el bienestar del paciente diabético y el hecho de que generalmente representa la progresión concurrente de complicaciones microvasculares tales como la retinopatía diabética, hace que la ND represente en su estado terminal la complicación final del paciente con diabetes. La mejor terapia para la ND resulta ser la prevención, sin embargo para lograrlo se requiere un mejor entendimiento de los factores que la causan.

Se reconoce una asociación de la hiperglucemia con las complicaciones microvasculares de la diabetes, y esto parece ser el caso en modelos animales de diabetes, sin embargo, en la enfermedad humana la evidencia es menos clara y en solo 30% de los casos de diabetes se desarrolla ND. La mayoría de los diabéticos presentan algún cambio histopatológico que puede revelar daño renal, sin embargo, conservan una función renal normal hasta el momento de su muerte. Se ha reconocido que el riesgo del desarrollo de la ND no está relacionado lineal-

mente con la duración de la diabetes, es más frecuente en gemelos con diabetes tipo 1 que presentan ND comparados con aquellos que no. Más aún, se ha encontrado aumento en la presentación de ND en los diabéticos que presentan predisposición familiar a hipertensión arterial. La progresión de la ND en diabéticos con microalbuminuria es mayor en aquellos que son hipertensos enfatizando el papel de la hipertensión en la génesis de la ND.

Fisiopatología

La observación de que sólo un subgrupo de pacientes con diabetes desarrolla nefropatía ha llevado a suponer que existe una susceptibilidad genética a desarrollar esta complicación, los datos en común dentro de familias con esta susceptibilidad incluyen resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, colesterol de HDL bajo, hipertensión, enfermedad cardiovascular y mortalidad cardiovascular prematura.

La fisiopatología de la ND no es completamente conocida, pero estudios en modelos animales han demostrado que la ND en sus estadios iniciales es reconocible aún en la fase de prediabetes durante la cual se han encontrado en ratas OLETF (Otsuka Long Evans Tokushima

Fatty) alteraciones en la autorregulación hemodinámica del glomérulo. En estas ratas cuando se comparan con el modelo normal, se ha demostrado una reducida eficiencia en la regulación del flujo tubuloglomerular. Esto enfatiza la participación de las alteraciones hemodinámicas que se encuentran en pacientes con ND y sobre todo aquellos con predisposición familiar a hipertensión arterial.

La hiperglucemia por supuesto es un componente principal y los elementos fisiopatológicos que la hiperglucemia ocasiona son:

- 1) La glucosilación no enzimática con la formación de productos de glucosilación avanzada (PGA). La presencia de estos productos acompaña al desarrollo de expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular y finalmente glomeruloesclerosis. Su presencia altera la función de proteínas extracelulares de la matriz, endureciéndolas, formando uniones cruzadas entre ellos, disminuyendo la digestión enzimática y promoviendo el atrapamiento de otras proteínas normalmente filtradas como LDL e IgG. Los PGAs son atrapados por receptores celulares específicos que en condiciones normales promueven su degradación, sin embargo, en condiciones de extrema abundancia llevan a la formación de citocinas en cantidad excesiva tales como factor de crecimiento transformador (TGF1) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento insulinoide (IGF) que promueve la producción de colágena, laminina y fibronectina.
- 2) La hiperglucemia también sobreactiva la vía de los polioles con la formación final de sorbitol. En las células renales se ha identificado un papel importante del sorbitol en las células medulares donde responde a los niveles de salinidad presentes. Cuando existe una entrada excesiva de glucosa y la posibilidad de sobreactividad de la vía de los polioles esto puede resultar en un exceso de sorbitol y alteración en la relación con mioinositol alterando de esta manera la osmoregulación celular. Esto ha sido puesto en duda como un mecanismo importante aunque otra posible vía es a través de inducir estrés oxidativo.
- 3) La glucotoxicidad puede ser implicada directamente pues la hiperglucemia causa hipertrofia en las células mesangiales con incremento de la transcripción génica y secreción de proteínas de matriz extracelular como colágena, laminina y fibronectina. Así mismo, en células tubulares incrementa la producción de colágena tipo I y IV y disminuye la actividad de las metaloproteasas como mecanismos de degradación extracelular. Es interesante reconocer que las células renales no dependen de insulina para la introducción de la glucosa a la célula y que en condiciones generales dependerá de la abundancia de glucosa en el medio y de la capacidad del transportador de glucosa para ingresar la glucosa a la célula y aunque se supondría que la actividad de GLUT1 tendría una regulación a la baja, parece ser que en condiciones de hiperglucemia en las células mesangiales produce una retroalimentación positiva, de esta manera acelerando el daño.

¿Es posible prevenir la Nefropatía?

Sí, la evidencia la aportan estudios como DCCT (DM tipo 1), Estudio UKPDS y Kumamoto (diabetes tipo 2) como los más sobresalientes. La magnitud de la prevención en términos de reducción de riesgo relativo de padecerla: DCCT (diabetes tipo 1) redujo 54%; UKPDS (diabetes tipo 2) redujo 33%; Kumamoto (diabetes tipo 2) redujo 68%. El estudio prospectivo ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) confirmó la estrecha relación entre niveles de HbA1c y el riesgo de enfermedad renal crónica.

¿Una vez que hay manifestaciones clínicas o de laboratorio, se puede modificar su curso?

Sí, se ha observado regresión de microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 1 en relación con: HbA1c < 8% , presión arterial sistólica < 111 mm/Hg, colesterol < 198 mg/dl y triglicéridos < 145 mg/dl.

¿Cuáles son las medidas para su prevención?

Los principales factores modificables para lograr prevención de la nefropatía son el control de la glucemia y de la hipertensión arterial de acuerdo con los estudios DCCT en diabetes tipo 1 y el UKPDS en diabéticos tipo 2. Entre los cambios de estilo de vida necesarios, se incluyen la intervención dietética con el objetivo de tratar el sobrepeso, la obesidad y una disminución moderada de la ingesta de sodio, proteínas y consumo moderado de alcohol. La reducción de triglicéridos y en un grado menor de colesterol se han ligado con reducción del riesgo para desarrollo de nefropatía. El tabaquismo debe suspenderse. Está comprobada la influencia aceleradora en las complicaciones vasculares por esta adicción.

¿Cuál es el tratamiento una vez que se identifica nefropatía inicial?

1. Control glucémico óptimo.
2. Control de la presión arterial incluyendo como agentes de primera elección inhibidores del sistema renina-angiotensinaaldosterona (ISRA A). Agentes antihipertensivos pueden combinarse para lograr metas de buen control en la presión arterial. Es importante no utilizar bloqueadores de canales de calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipina y nifedipina especialmente de acción corta) solos, pero pueden ser utilizados en combinación con los ISRA A.
3. Tratar agresivamente la microalbuminuria (aún en ausencia de hipertensión) con inhibidores del sistema renina-angiotensinaaldosterona (inhibidores de la ECA o ARA II) . Hay controversia sobre los beneficios de combinar inhibidores de la ECA y ARA II. Agentes antihipertensivos pueden combinarse para lograr metas de control en la presión arterial.
4. Evitar medicamentos nefrotóxicos (medios de contraste radiográficos, aminoglucósidos y AINES).
5. El control de la dislipidemias debe hacerse considerando los efectos de mayor toxicidad cuando se combinan fibratos con estatinas. Los primeros informes en la literatura de esta predisposición aparecieron en combinaciones de gemfibrozil y un estatina en pacientes con función renal disminuida. En caso de utilizarse deben administrarse en días diferentes de la semana. El papel de las estatinas en la progresión de la nefropatía es controversial.

Consejos para la dieta en el diabético con nefropatía

- 1) Consumo de cereales integrales por su contenido de carbohidratos complejos. Mejoran: el control glucémico (por su contenido en fibra), la sensibilidad a la

insulina y reducen la hipertrigliceridemia. La fibra ayuda a lograr pronta y larga saciedad en el paciente con sobrepeso. Debe considerarse el alto contenido de sodio de algunos de ellos.

- 2) El consumo de grasas recomendadas es de alrededor del 30 % de las calorías de la dieta; de estas, el 10 % deben ser grasas poliinsaturadas (Aceite de girasol, margarina), el otro 10% monoinsaturadas (como el aceite de oliva) y el 10 % restante saturadas o de origen animal.
- 3) El consumo de proteínas, dependerá del grado de filtración glomerular (FG). Se recomienda una restricción proteica moderada, de 0.6 a 0.8 gr. de proteína por kg. de peso al día en pacientes con FG menor a 25 ml/min, si la FG esta entre 70 y 50 ml/min se recomiendan 0.8 a 1.0 gr/kg. de peso corporal al día. Generalmente no se restringe la ingestión proteica en FG mayor a 70 ml/min.
- 4) Reducción del consumo de sodio para preparar alimentos y reducir también el consumo de embutidos y enlatados por utilizar conservadores a base de sodio. Ejemplos de alimentos ricos en sodio: aceitunas, queso, carnes, pescados procesados para su conservación, productos salchichonería, botanas o carnes saladas, salsas de soya, condimentos, etc.
- 5) Las calorías recomendadas para el paciente con ND, dependerá del grado de sobrepeso u obesidad. Debe evitarse un descenso rápido de peso por su efecto catabólico. El requerimiento calórico puede obtenerse por la formula de Harris-Benedict para calculo de metabolismo basal. (Hombres = $66 + (13.7 \times \text{peso kg}) + (5 \times \text{talla cm}) - (6.8 \times \text{edad años})$ Mujeres = $66.5 + (9.6 \times \text{peso kg}) + (1.8 \times \text{talla cm}) - (4.7 \times \text{edad años})$).
- 6) Potasio, se recomienda limitarlo en pacientes con insuficiencia renal en fase daría de 2 a 3 gr /día, dependiendo de los niveles circulantes. Se limita el consumo de plátanos, frutas secas, champiñones, naranjas, melón, jitomate y leguminosas. El consumo de potasio en Insuficiencia Renal leve a moderada permanece sin variaciones.

La ND es la causa principal de insuficiencia renal crónica en México y en muchos otros países latinoamericanos y es responsable de la mayoría de los casos de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). Estudios como el DCCT en la diabetes tipo 1 y el UKPDS en la diabetes tipo 2 demostraron una relación entre el nivel de la hemo-

globina glucosilada como índice de control y la presencia de complicaciones microvasculares. Esto generalmente asociado con la presencia de micro o macroalbuminuria y retinopatía. Sin embargo, estudios recientes han buscado una relación entre el nivel de hemoglobina glucosilada y ND aún en la ausencia de albuminuria y retinopatía. La historia natural de la enfermedad en el tipo 1 y 2 parece ser la misma, cerca del 2% progresan a microalbuminuria y otro 2% adicional de microalbuminuria a albuminuria clínica. La tasa de mortalidad para aquellos con ND establecida es alta y aumenta de 1.4% por año en los normoalbuminúricos a 4.6% para aquellos con albuminuria y 19.2% para aquellos con falla renal.

Evaluación Clínica

En la tabla 1 mostramos los diferentes estadios evolutivos de la Nefropatía Diabética de acuerdo con Mogensen.

Las manifestaciones clínicas de la ND que incluyen los niveles incrementados de excreción urinaria de albúmina, aumento en los niveles de presión arterial y la caída de la tasa de filtración glomerular están estrechamente asociadas a las anomalías estructurales de la ND. Esas lesiones glomerulares, vasculares e intersticiales están fuertemente correlacionadas con las anormalidades funcionales, especialmente cuando se usan modelos de análisis no lineales. Especialmente si se toma en cuenta que la ND es una complicación quiescente y que tiene una historia clínica que toma años antes de manifestarse mientras se desarrollan lesiones renales serias. Una vez que las manifestaciones clínicas se presentan, tales como la microalbuminuria persistente (MA) (>20-200 microgramos/min), la lesión estructural se encuentra en un estadio muy avanzado. Peor aún, la naturaleza del cambio de las lesiones renales posteriores al desarrollo de proteinuria clínica hacen que la caída progresiva de la filtración glomerular esté asociada ahora con lesiones focales de esclerosis glomerular y daño túbulo intersticial

Tabla 1. Estadios evolutivos de la nefropatía diabética (De acuerdo con Mogensen)

Estadio	Características	Estimado de Filtrado Glomerular	Albuminuria	Presión Arterial
Estadio 1 Presente al momento del diagnóstico de DM	Hiperfiltración glomerular	Incrementada en DM 1 y 2	Puede estar presente en forma episódica y reversible con control glucémico	DM1: normal DM2: normal o incrementada
Estadio 2 Primeros 5 años	Engrosamiento de la membrana basal y expansión del mesangio	Normal	Puede estar presente en forma episódica y reversible con control glucémico	DM1: normal DM2: normal o incrementada
Estadio 3 6 a 15 años	Microalbuminuria	Normal o disminuido en relación a su basal	30 a 300 mg/día	DM1: incrementada DM2: normal o incrementada
Estadio 4 15 a 25 años	Macroalbuminuria	Normal o disminuido y en descenso progresivo	> 300 mg/día	Hipertensión
Estadio 5 25 a 30 años	Insuficiencia renal terminal	0 a 10 ml/min	Disminuyendo	Hipertensión

que probablemente aceleran la declinación de la FG hacia la IRCT. Debido a que las intervenciones terapéuticas pueden solo retrasar pero no detener la evolución inexorable a la insuficiencia renal en estas etapas de la ND, es muy importante tratar de entender los mecanismos que subyacen en su historia natural. Como la ND es estructural y funcionalmente una complicación progresiva es razonable pensar que los sujetos que no desarrollan lesiones tempranas de ND o las desarrollan lentamente no progresarán en su tiempo de vida a los estadios avanzados de daño renal estructural e IRCT.

En la clínica los parámetros que nos permiten identificar la presencia de la ND son principalmente la fuga de albúmina medida como micro o macroalbuminuria, y de esta manera, el diagnóstico de nefropatía incipiente se realiza si hay 2 de 3 determinaciones positivas en el transcurso de 3 a 6 meses. Datos más importantes para confirmar esta etapa es la persistencia de la albuminuria. En los últimos años se ha jerarquizado la expresión de albuminuria como la relación albúmina/creatinina; la medición puede realizarse en muestras de la primera orina de la mañana, de las 12 horas nocturnas o diurnas. Estas alternativas de evaluación se resumen en la tabla 2. El mayor inconveniente es la variabilidad intraindividual, la cual va de 30 a 60 % y la toma apropiada de la misma y puede constituir una importante fuente de error preanalítico. Los cuidados y consideraciones que se deben tener en el análisis de las muestras para evitar la posibilidad de falsos positivos incluyen: infección urinaria, fiebre, aumento de la actividad física el día previo a la toma de la muestra, descompensación del control glucémico o de cifras de presión arterial.

En esta etapa el paciente suele estar asintomático y una de las primeras manifestaciones clínicas que se asocian con la microalbuminuria suele ser edema perimaleolar intermitente.

Otros parámetros que permiten evaluar la intensidad del daño es la estimación de la tasa de filtración glomerular con alguna de las fórmulas ideadas para tal fin como el método de Cockcroft-Gault que toma en cuenta el peso, edad en años, género y creatinina sérica (ver fórmulas en el apéndice).

Otra clasificación de etapas de insuficiencia renal en base al deterioro de la tasa de filtración glomerular, se muestra en la tabla 3.

El proceso de evaluación, diagnóstico y tratamiento de todo paciente con diabetes se describe en el algoritmo mostrado en la figura 1.

Tratamiento

Se hace evidente que la ND es el resultado de diferentes mecanismos de daño. Es claro el papel de la hiperglucemia y por lo tanto el control metabólico adecuado es primordial. Recientemente el estudio ADVANCE demostró que un control adecuado de la diabetes logra disminuir el deterioro de la función renal e incluso se logran disminuir el desarrollo de nuevos casos de nefropatía. También se observó una reducción de nuevos casos de microalbuminuria y del desarrollo de macroalbuminuria. Ha sido bien claro el papel del control intenso de la glucemia en el retraso de la evolución de la ND. La importancia de los factores hemodinámicos, incluyendo la hipertensión intraglomerular y la generalizada ha sido

Tabla 2. Métodos para cuantificar microalbuminuria y su interpretación.

Muestra		Recolección parcial de la primera orina de la mañana	Recolección de orina en 24 horas	Recolección de orina nocturna minutada
Unidades		Relación microalbuminuria/creatinuria en mg/g ⁽¹⁾	Microalbuminuria en mg/24horas	Microalbuminuria en mcg/minuto
Etapas	No nefropatía	< 30 ⁽²⁾	< 30	< 20
	Nefropatía temprana (microalbuminuria)	30 a 300 ⁽²⁾	30-300	20-200
	Nefropatía clínica (proteinuria)	> 300 ⁽²⁾	> 300	> 200

(1) Para convertir a mg/mmol se divide por 8.84

(2) Algunos centros consideran un valor más bajo para hombres porque excretan más creatinina urinaria (22 y 220 mg/g respectivamente).

Tabla 3. Clasificación de Nefropatía en base a la reducción de la filtración glomerular de KADOQI

Etapas	Alteración	TFG* ml/min por 1.73 m ²
1	Daño renal (DR) con función normal	> 95
2	DR con disminución leve de función	60-89
3	DR con disminución moderada de función	30-59
4	DR con disminución severa de función	15-20
5	Insuficiencia renal	< 15 (O DIALISIS)

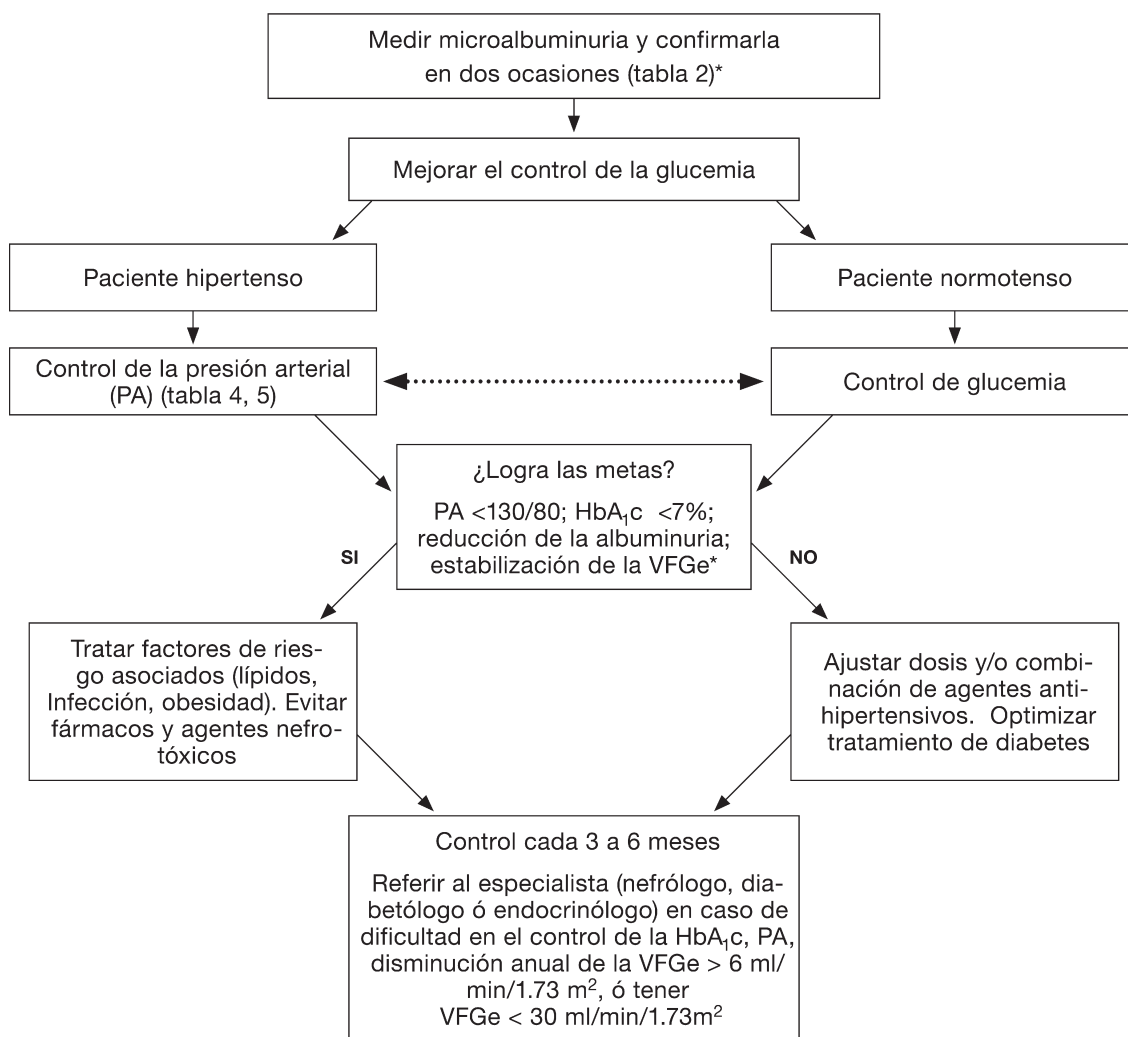


Figura 1. Guía diagnóstica y terapéutica de la Nefropatía Diabética

*Velocidad de Filtración glomerular

puesta en evidencia por los ensayos clínicos con el uso de inhibidores de la ECA y otras drogas antihipertensivas que han demostrado de manera definitiva su importante papel renoprotector y antiproteinurico (tabla 4). Más aún en ND la proteinuria es un predictor independiente de la evolución de esta complicación y predictor de la falla renal. De esta manera debe considerarse cualquier tratamiento que apunte a la mejoría de la glucemia, disminución de la presión arterial y reducción de la proteinuria ya sea por tratamientos medicamentosos o al reducir la ingesta de proteínas.

En este sentido, el manejo nutricional de la ND debe procurar principalmente el control glucémico incrementando el consumo de fibra proveniente de cereales integrales, verduras durante las comidas y con colaciones entre las comidas que no sean fruta, evitando períodos de ayuno prolongado. Es importante evitar los períodos de ayuno por más de 4 ó 5 horas, así se evitarán ingestas compulsivas que generalmente son ricas en carbohidratos simples y grasas, por consiguiente de hiperglucemias e hipertrigliceridemias. La inclusión de colaciones entre comidas evitará lipólisis como respuesta a ayunos

prolongados. Por último, se recomienda eliminar todo tipo de embutidos por el alto contenido de sodio usado para su conservación. En el caso del consumo de proteínas, se recomiendan las de alto valor nutricional disminuyendo a un mínimo la carne de res y de cerdo y sustituyendo por otras como las del pescado o las obtenidas por la combinación de cereales bajos en sodio con leguminosas sobre todo en los estadios iniciales de la enfermedad. Se recomienda que el aporte de proteína en estadios 1 a 3 sea de 0.8 gramos por kilogramo de peso ideal y preferir las proteínas de las leguminosas que además proveen una excelente fuente de fibra para mejorar el control glucémico y aumentan la saciedad. En estadios avanzados de la ND debe de considerarse que las leguminosas como frijoles, lentejas, habas o alubias son ricas en potasio y deben limitarse.

En resumen las recomendaciones alimentarias que ayudan a la prevención de la ND son: hábitos de alimentación que contemple consumos de grasas mono o poliinsaturadas con bajos consumos de grasas saturadas; frutas o verduras diarias o en cada comida, bajo consumo de alimentos ricos en sales como los embutidos

Tabla 4. Fármacos utilizados por su papel renoprotector en la prevención de la nefropatía diabética

FARMACO	DOSIS
Inhibidores de la ECA	
Moexipril	7.5 a 15 mg/día
Perindopril	2 a 4 mg/día
Captopril	25 a 100 mg/día
Enalapril	10 a 20 mg/día
Ramipril	2.5 a 10 mg/día
Lisinopril	10 a 20 mg/día
Benazepril	20-40 mg/día
Fosinopril	20-80 mg/día
Quinapril	20-80 mg/día
ARAI	
Irbesartán	150 a 300 mg/día
Losartán	50 a 100 mg/día
Candesartán	8 a 16 mg/día
Eprosartán	400-800 mg/día
Omesartán	20-40 mg/día
Telmisartán	40-80 mg/día
Valsartán	80-320 mg/día

o enlatados; períodos de ingesta de alimentos cada 4 ó 5 horas; consumo de agua simple u otras bebidas sin endulzar y por supuesto, un consumo calórico individualizado o específico al grado de actividad física, sin excesos o carencias en nutrimentos.

La formación de productos de glucosilación no enzimática y la vía de los polioles se han sugerido como mecanismos importantes para la ND. Sin embargo, hasta el momento los estudios usando medicamentos que bloquean estas vías no han sido concluyentes. Por esta razón se ha despertado el interés en nuevos tratamientos que se enfocan en otros mecanismos reconocidos recientemente en la patogénesis de la ND. Posibles tratamientos como la modulación de TGF1 ha sido considerados, sin embargo su papel en la modulación del sistema inmune puede deteriorar la respuesta a procesos inflamatorios y antimalignidad necesarios para conservar la homeostasis. En este tren de ideas, una citocina la CTGF ha sido implicada en el proceso de la nefroesclerosis al ser inducida por TGF1 exclusivamente. Por lo tanto es una promesa como una posible terapéutica. Por otro lado la activación de la PKC se ha asociado al desarrollo de ND y de esta manera las isoformas PKC parecen ser las más activas. El uso de un inhibidor de esta enzima ha prevenido las alteraciones en el flujo glomerular de la ND en ratas diabéticas modificando también la expresión del RNAm de TGF1, colágena tipo IV y fibronectina en el glomérulo. Estas evidencias apuntan hacia un efecto del bloqueo de esta enzima en el desarrollo de ND.

En la tabla 5 se resumen las metas de tratamiento que buscan prevenir o retrasar el inicio de la Nefropatía Dia-

Tabla 5. Factores de riesgo, tratamiento y metas de control en la prevención o retraso en la evolución de la nefropatía diabética

Factor de Riesgo	Tratamiento	Resultado
Hiperglucemia	Control estricto de la glucemia con meta de reducción de HbA1c \leq 7%	Previene aparición de albuminuria y retrasa la progresión
Hipertensión arterial	Restricción de sal, ejercicio y pérdida de peso Fármacos: uso de inhibidores de la ECA y/o ARA II. Uso de otros antihipertensivos complementarios en caso necesario para alcanzar PA \leq 130/80 En caso de albuminuria mayor de 1 g/24 hrs. Debe ser $<$ 120/75	Previene nefropatía o retrasa su progresión
Dislipidemia	Modificación dietética y uso de drogas: principalmente estatinas (los fibratos son controversiales). Meta en colesterol de LDL: $<$ 100 mg/dl. Si hay riesgo CV $<$ de 70 mg/dl. Combinación de nefropatía + diabetes $<$ 70 mg/dl	Puede retrasar la progresión Pueden disminuir considerablemente el riesgo CV asociado
Tabaquismo	Cese	Puede retrasar la progresión
Proteína en la dieta	De 0.6 a 0.8 gr./kg./día en pacientes con FG menor a 25 ml/min. Si la FG esta entre 70 y 50 ml/min: 0.8 a 1.0 gr/kg/día Generalmente no se restringe la ingestión proteica en FG mayor a 70 ml /min.	Puede retrasar la progresión
Restricción de sodio	En Filtración Glomerular menor a 25 ml/min A menos de 70 mEq/día	Evita la disminución de efecto de IECAs y de ARAs que se observa con ingesta alta de sodio.

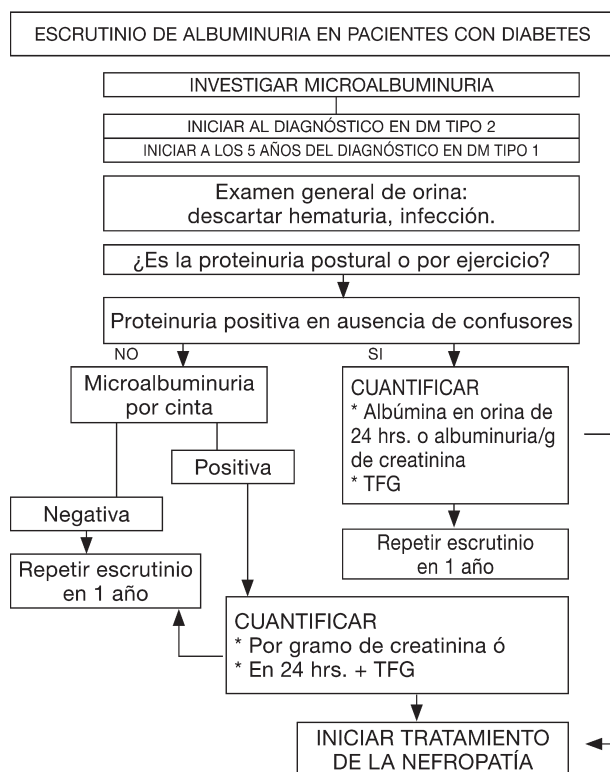


Figura 2. Guía para evaluación de albuminuria y diagnóstico de nefropatía diabética

bética. En caso de no lograr las metas de control y ante la presencia de albuminuria el médico deberá buscar asesoría o enviar a un especialista: diabetólogo, endocrinólogo o nefrólogo.

Recomendaciones de salud pública para la prevención y el control de la nefropatía diabética

Deben reforzarse las políticas públicas que favorecen la prevención primaria de la nefropatía: la obesidad, alimentación saludable y práctica de actividad física (habilitación de espacios públicos para el ejercicio). Recomendar la disponibilidad y el consumo de frutas y vegetales. Prevención y control del uso de tabaco a través del fortalecimiento de las políticas públicas que prohíben su uso.

De igual modo se recomienda un acceso adecuado de la población a las pruebas de creatinina sérica y microalbuminuria, así como promover el cálculo del índice de filtrado glomerular y hacerlo mandatorio en la historia clínica de las personas con diabetes. Asegurar el acceso de los pacientes al tratamiento de la nefropatía incipiente.

Fortalecer el tema de diabetes y nefropatía en los programas académicos de formación profesional. Reforzar entrenamiento y capacitación del personal médico en especial del primer nivel de atención, en la prevención, detección y manejo de la nefropatía. Fomentar la investigación clínica y epidemiológica sobre las causas y progresión de nefropatía diabética. En la figura 2 se propone una guía para investigar proteinuria en pacientes

con diabetes como un paso importante en el diagnóstico temprano de la nefropatía.

Conclusiones

La nefropatía diabética es una complicación de origen multifactorial. Actualmente esta bien reconocido que la hiperglucemia es importante pero no suficiente para el desarrollo de ND. Muchos otros factores están involucrados y de manera muy importante todos aquellos que provoquen predisposición a hipertensión glomerular o generalizada. En este sentido reconocer los mecanismos subyacentes es muy importante.

Las manifestaciones clínicas aparecen tardíamente, por lo que la identificación oportuna de aquellos pacientes con mayor riesgo y una intervención oportuna es de total importancia. Actualmente nuestras mejores armas para evitar la ND es mantener un control glucémico adecuado y la presión arterial en límites normales. La intervención medicamentosa debe de enfocarse en el control de estos puntos y la dieta adecuada debe de ser considerada siempre.

Gracias al progreso ininterrumpido de la terapia génica, la mejor comprensión de las causas de la ND, hace posible que de reconocerse, se pueda intervenir en la deficiente expresión de genes que confieran riesgo para ND. Estos nuevos horizontes en el tratamiento de la ND y de la diabetes misma son muy interesantes y guardan una promesa para evitar las consecuencias deletéreas de esta complicación microvascular.

Apéndice

Método de Cockcroft Gault para estimación de la velocidad de filtración glomerular (VFGe)

Hombres:

$$(140 \text{Edad}) \times \text{peso (kg)} / [72 \times \text{Creatinina sérica}]$$

Mujeres:

Multiplicar el resultado calculado usando la fórmula de hombres x 0.85.

Puede supraestimar o subestimar dependiendo de la masa muscular.

Bibliografía Recomendada

- Almeida JC, Zelmanovitz T, Vas JS, Steemburgo T, Perassolo MS, Gross JL, Azevedo MJ. Sources of protein and polyunsaturated fatty acids of the diet and microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2008; 27: 528-37.
- American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27 (supp 1) 79-83.
- Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med*. 2008 Dec 8; 168(22):2440-7.
- Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabet Med*. 2008 Aug; 25 Suppl 2:25-9.

- Diabetes Control and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int.* Jun 1995; 47(6):1703-20. [Medline].
- Freeman JS. Treating Hispanic patients for type 2 diabetes mellitus: special considerations. *J Am Osteopath Assoc.* 2008 May; 108(5 Suppl 3):S5-13.
- Gross JL, De Acevedo MJ, Silveiro SP, Canani LE, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy : diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 176-88.
- Hashimoto S, Yamada K, Kawata T, Mochizuki T, Schnermann JB, Koike T. Abnormal Autoregulation and Tubuloglomerular Feedback in Prediabetic and Diabetic OLETF rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008 Dec 23. [Epub ahead of print].
- Jacobsen P, Rossing K, Parving HH. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system (angiotensin converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers) in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* May 2004; 13(3):319-24. [Medline].
- Kemmer FW, Sawicki PT. Diabetes mellitus und Hypertonie / Diabetische Nephropatie. En Berger M Ed. *Diabetes Mellitus.* Urban & Schwarzenber Manchen 1995. p 473-94
- Mann JFE, Schmieder RE, McQueen MM, Dyal L, Schumacher H et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET Study). A multicentre, randomized, double blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-53.
- Marshall SM. Recent advances in diabetic nephropathy. *Clinical Med* 2004; 4: 277-82.
- Martínez-Castelao A. Clinical and social impact of the diabetes mellitus epidemic. *Nefrologia.* 2008; 28(3):245-8.
- Mogensen CE. The effect of blood pressure intervention on renal function in insulindependent diabetes. *Diabete Metab.* 1989; 15(5 Pt 2):343-51. [Medline].
- Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner VA, Carmena R, Deedwania PC, Breazna A, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 879-9.
- Steinke JM, Mauer M; International Diabetic Nephropathy Study Group. Lessons learned from studies of the natural history of diabetic nephropathy in young type 1 diabetic patients. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008 Aug; 5 Suppl 4: 958-63.
- Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, et al. Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care.* Jan 1998; 21(1):116-20. [Medline].
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-72.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* Sep 12 1998; 352(9131):837-53. [Medline].