NEFROPATÍA DIABÉTICA: FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO, EVOLUCIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA

DIABETIC NEPHROPATHY: PHYSIOPATHOLOGY, DIAGNOSIS, CLINICAL PROGRESSING AND EPIDEMIOLOGY

DR. JUAN ALBERTO FIERRO C. (1)

1. Departamento de Medicina Interna, Unidad de Nefrología. Clínica las Condes. afierro@clc.cl

RESUMEN

La nefropatía diabética constituye una de las complicaciones más invalidantes de la diabetes mellitus. Los principales factores de riesgo modificables para la aparición de nefropatía diabética son el mal control de la glicemia, la hipertensión arterial, la presencia de microalbuminuria y la activación del sistema renina-angiotensina –aldosterona. En la historia natural de la nefropatía diabética, hay un período sub clínico que se caracteriza por la presencia de microalbuminuria. El reconocimiento temprano de la microalbuminuria permite frenar o disminuir la velocidad de progresión hacia la nefropatía diabética clínica. Si permanece inadvertida, la enfermedad regularmente progresa hacia la insuficiencia renal. Una proporción elevada de los pacientes puede fallecer antes de requerir una terapia de reemplazo renal, especialmente por enfermedad cardiovascular. Actualmente la nefropatía diabética constituye la causa más frecuente de ingreso a tratamiento de diálisis. Si se diagnostica y trata a tiempo el curso clínico es modificable y la velocidad de progresión puede disminuirse o detenerse.

Palabras clave: Nefropatía diabética/ fisiopatología/ diagnóstico / epidemiología.

SUMMARY

Diabetic nephropathy is one of the most devastating complications of diabetes mellitus. The main modifiable predictors of diabetic nephropathy are poor glicemic control, arterial hypertension, microalbuminuria and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. If microalbuminuria is not timely recognized, it advances to macroalbuminuria and renal insufficiency. Affected patients may die of cardiovascular disease before reaching renal replacement therapy. Nevertheless, diabetic nephropathy is the main cause of starting renal replacement therapy. If timely diagnosed and consequently treated its progression may be significantly delayed or eventually stopped. This review addresses in this first part, recent advances in the pathophysiology and clinical manifestations. In a second part follows an up to date in the treatment of diabetic nephropathy.

Key words: Diabetic nephropathies/ physiopathology/ diagnosis/ epidemiology.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética se define clásicamente como un síndrome clí-

Artículo recibido: 29-05-09
Artículo aprobado para publicación: 07-08-09

nico caracterizado por albuminuria persistente (>300 mg/24 hrs) disminución de la tasa de filtración glomerular, presión arterial elevada y elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular (1).

Se trata de una de las complicaciones más invalidantes de la diabetes mellitus 1 (DM1) y diabetes mellitus 2 (DM2). En el plano individual se relaciona con proteinuria, hipertensión arterial, insuficiencia renal y un elevado riesgo cardiovascular. En el plano social, el número de pacientes diabéticos en tratamiento de diálisis aumenta en forma considerable y su tratamiento ocasiona ingentes gastos tanto de los pacientes como de la sociedad entera.

La paradoja es que esta enfermedad no constituye un destino inmodificable de los pacientes diabéticos. El adecuado control de la glicemia, el tratamiento de la hipertensión arterial y el bloqueo del eje renina-angiotensina constituyen herramientas capaces en algunos casos de prevenir y en otros de atenuar el curso de esta grave enfermedad.

Las manifestaciones de la diabetes mellitus en el sistema urinario pueden dividirse en:

• Nefropatía diabética: esta expresión se refiere a las manifestaciones estrictamente renales de la diabetes mellitus, esencialmente proteinuria e insuficiencia renal.

• Alteraciones urológicas relacionadas a la diabetes mellitus, especialmente vejiga neurogénica, infecciones del tracto urinario y necrosis papilar.

Esta revisión dividida en dos partes tiene por objetivo entregar un resumen práctico y conciso para el mejor diagnóstico y tratamiento de la nefropatía diabética.

FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista de la anatomía patológica las características más tempranas de la nefropatía diabética son el engrosamiento de la membrana basal glomerular a lo que se sigue el aumento de volumen tanto de la matriz mesangial como de los glomérulos (2). La matriz adquiere un patrón laminado y nodular que fue descrito en 1936 por los doctores Paul Kiemmelstiel y Clifford Wilson (3). La nefropatía diabética también presenta engrosamiento de las membranas basales tanto en los glomérulos como en los túbulos. En los estados más avanzados se observan lesiones arteriales (hialinosis), esclerosis glomerular de grado variable y fibrosis túbulointersticial con atrofia tubular. En relación a la presencia de albuminuria se observa fusión pedicelar en la microscopía electrónica. Los intentos de comprender fisiopatológicamente esta enfermedad implican tratar de explicar las características anátomopatológicas de la misma. Si bien aún no existe una visión integrada, los hallazgos más recientes ha revelado diversos mecanismos que permiten formarse una visión fragmentada de la fisiopatología. Las diversas explicaciones representan fenómenos que entre sí no necesariamente se excluyen. Más bien, podrían ser complementarios y tener distinta relevancia o jerarquía en distintos pacientes (4).

Parte importante de las alteraciones anatomopatológicas de la nefropatía diabética se explican por una acumulación excesiva de matriz extracelular. Ello ocurre tanto en la membrana basal glomerular como en el mesangio, en la membrana basal tubular y en el intersticio. Esta acumulación de matriz extracelular es la responsable de los nódulos descritos por Wilson y Kimmelstiel. El fenómeno subyacente es un desbalance entre la síntesis y la degradación de los componentes de la matriz extracelular. Un rol central entre estos componentes lo ocupan los productos finales de glicosilación avanzada (AGEs).

Los AGEs son compuestos que se forman como consecuencia de la glicosilación de residuos amino en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Ello ocurre especialmente en proteínas de vida media larga como el colágeno. Los productos resultantes son altamente resistentes a la degradación proteolítica y por lo tanto se acumulan. La acumulación de AGEs produce cambios morfológicos tanto en la estructura glomerular como en el intersticio renal. Al mismo tiempo los AGEs activan receptores que existen naturalmente en monocitos-macrófagos, células endoteliales, células mesangiales y podocitos. De esa manera se activan varias cascadas en el sistema inmune, en el endotelio vascular y podocitos, células que contribuyen a la estructura y función de la barrera glomerular. Una descripción más detallada de los diversos mecanismos se encuentra en la Tabla 1.

A pesar que el mal control de la glicemia y la presencia de hipertensión arterial facilitan la presencia de nefropatía diabética, existen pacientes que nunca llegan a hacer esta complicación, lo que apunta a la presencia de un factor de naturaleza genético que puede facilitar o proteger de esta complicación (5). Estudios en mellizos y especialmente en personas de la etnia Pima (6) -que tienen una muy alta prevalencia de DM2 - apuntan en la misma dirección, lo que es válido tanto para DM1 como DM2.

A pesar de los avances registrados aun no es posible predecir qué pacientes tendrán nefropatía diabética en el futuro y cuáles no tendrán nunca esta complicación.

Los mecanismos mencionados producen disfunción endotelial (48, 49), disfunción y pérdida de podocitos (50), expansión mesangial (51), hipertrofia celular y daño túbulo intersticial (52, 53) (Figura 1).

Relaciones entre de morfología y función: Las alteraciones estructurales del riñón se relacionan en forma bastante estrecha con la función renal en pacientes portadores de DM1 (Tabla 2). En pacientes DM2 esta relación es menos precisa, existiendo a menudo sobre posición con otros cuadros. En estos pacientes se observa una incidencia elevada de fibrosis intersticial y atrofia tubular, lesiones vasculares y una incidencia elevada de glomérulos esclerosados.

Existe prueba fehaciente de que el adecuado control de la glicemia revierte tanto las alteraciones funcionales como estructurales de la nefropatía diabética. En pacientes trasplantados de páncreas se observa a

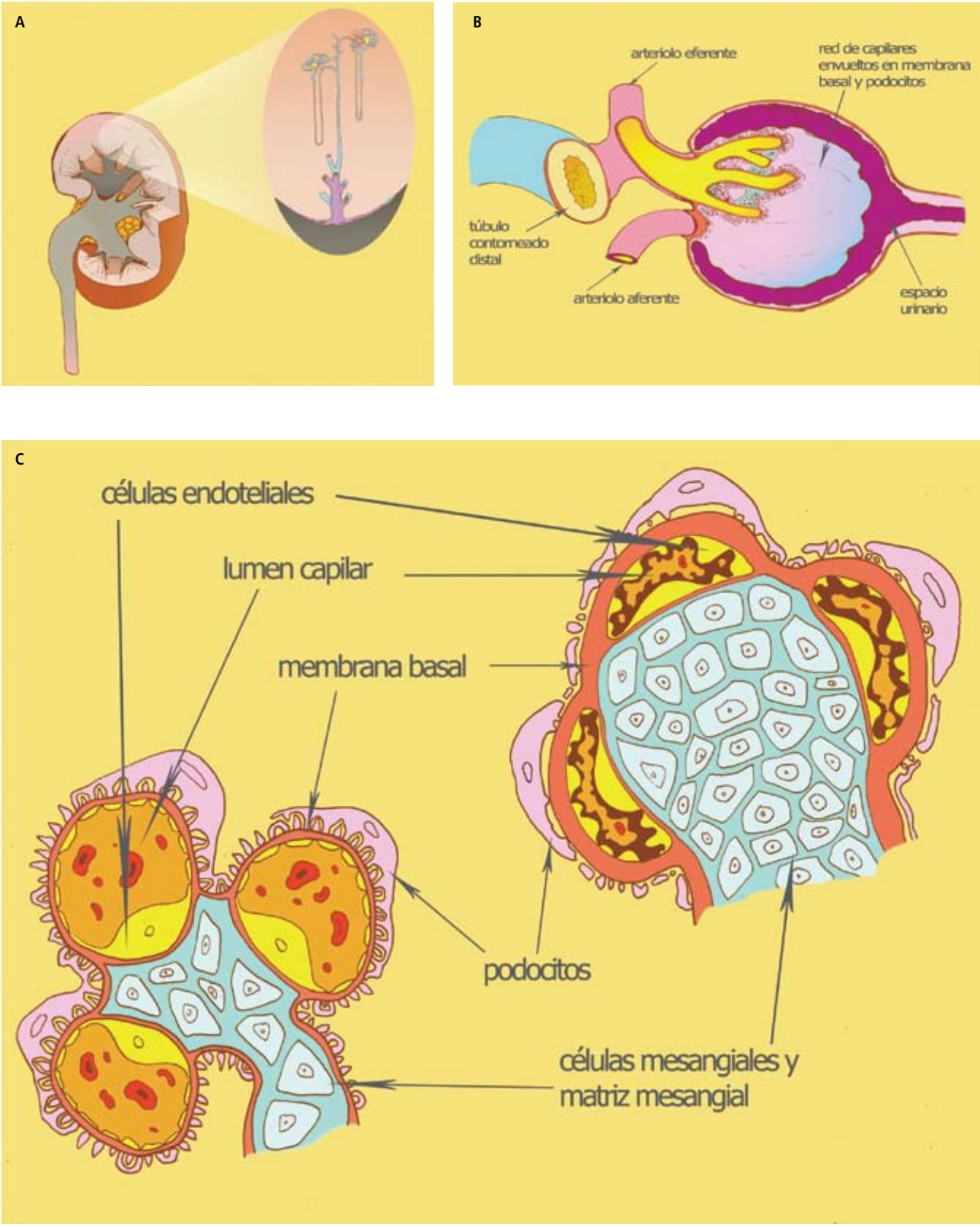

Figura 1. Estructuras normales de la nefrona (A); estructura glomerular normal (B) y principales cambios glomerulares de la nefropatía diabética (C). Se observa expansión mesangial que puede llegar a constituir nódulos, engrosamiento de las membranas basales, hialinosis endotelial y fusión pedicelar. Ausencia de depósitos de inmunocomplejos. No están dibujados el aumento del volumen glomerular y atrofia tubular.

TABLA 1. MECANISMOS MOLECULARES DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Evento principal	Mecanismo	Ref.
Hiperfiltración	La hiperfiltración inducida por hiperglicemia o bajo peso de nacimiento se relaciona con diferencias de relajación entre la arteriola aferente y eferente, presión capilar glomerular elevada e hipertrofia glomerular.	7,8
Generación de ROS	Daño oxidativo en diversas moléculas incluyendo el DNA.	9, 10, 11
Generación de ROS	Activación e inducción de moléculas proinflamatorias: Diacil glicerol (DAG), proteína quinasa C (PKC), factor nuclear-kB (NF-kB), proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), angiotensina y endotelina.	12
Generación de ROS	Activación de la vía de las hexosaminas, lo que genera substratos para la glicosilación de proteínas así como defectos en la secreción y acción de la insulina.	13
Generación de ROS	Cambios en la actividad de enzimas como la sintetasa de óxido nítrico.	14
Conversión de glucosa en sorbitol y fructosa	Aparición de estrés osmótico, disminución de capacidad antioxidante, síntesis de novo de DAG, activación de PKC, formación de ROS via NADH oxidasa, formación de AGEs y activación de sus receptores como RAGE y receptores scavenger en macrófagos.	15, 16, 17,
Producción de AGEs	Activación de receptores RAGE que a su vez activan NF-kB, TGF-beta y VEGF. Otros receptores activan células del sistema inmune como MSR, CD36. Los receptores AGE1 y AGE3 contrarrestan algunos de los efectos mencionados. Distorsión de la arquitectura glomerular, lo que disminuye la superficie capilar disponible para filtración.	18, 19, 20,
Activación de PKC	PKC activada por hiperglicemia y DAG aumenta la formación de ROS, disminuye la sensibilidad a la insulina y aumenta el daño vascular	21, 22, 23
Producción de TGF-β	Hiperglicemia, PKC, AGEs, ROS, angiotensina, tromboxano A2 y endotelina aumentan la expresión de TGF-β. TGF-β a su vez aumenta la producción de matriz extracelular, CTGF y varios tipos de colágeno. Disminuye su degradación al inhibir metaloproteinasas. TGF-β tiene efectos inhibidores del sistema inmune pero en combinación con otras citoquinas (IL-6, IL-23) estimula la diferenciación de linfocitos Th17 que tienen actividad proinflamatoria.	24, 25, 26 27, 28
Gremlin, notch y BMPs	Mediadores relacionados a TGF-β, implicados en calcificación vascular y fibrogénesis.	29, 30
VEGF	Hipoxia, angiotensina II y TGF-β estimulan la expresión de VEGF. VEGF a su vez aumenta la permeabilidad glomerular, recluta y activa macrófagos.	31, 32
Endotelina	ET-1 tiene propiedades vasoconstrictoras, inhibidores de NO y promotoras del crecimiento. Su elevación en pacientes diabéticos contribuye a la disfunción endotelial, daño pedicelar y proteinuria.	33, 34
Öxido Nítrico	La regulación del NO en el marco de generación de ROS se encuentra alterada. Sin embargo su rol específico es controversial, pudiendo jugar un rol importante en la hiperfiltración.	35, 36
Sistema renina-angiotensina -aldosterona	Hiperglicemia induce la producción de renina y angiotensina. La activación de este sistema aumenta la presión intraglomerular, tiene efectos proinflamatorios y fibrogénicos. Su bloqueo consistentemente disminuye la proteinuria y retarda la progresión de la nefropatía diabética.	37, 38
IGF-1	Hiperglicemia disminuye la síntesis de IGF-1 por el hígado. Ello induce una hipersecreción secundaria de hormona del crecimiento, lo que a su vez estimula la síntesis de IGF-1 en el riñón y otros tejidos no hepáticos. Ello se traduce en hipertrofia glomerular.	39
EGF	La hiperglicemia activa el receptor de EGF que a su vez activa PI3K. Esta vía de señalización activa la producción de colágeno I en células mesangiales.	40
Factores genéticos	La influencia de factores genéticos es muy relevante. Se trata de una condición poligénica. Entre los genes que posiblemente facilitan la nefropatía diabética se encuentran aquellos que codifican componentes del sistema renina-angiotensina- aldosterona, angiotensinógeno, aldosa-reductasa, NO sintetasa TGF-β y otros.	41, 42, 43, 44, 45

Continúa en página siguiente.

Evento principal	Mecanismo	Ref.
Senecencia	En pacientes DM2 se ha observado un acortamiento acelerado de los telómeros, especialmente en células tubulares y podocitos	46
Catecolaminas	Un estudio muy reciente han observado que la hiperglicemia se relaciona con un aumento en la producción/secreción de catecolaminas por células mesangiales. Ello podría tener efectos vasoconstrictores y proinflamatorios.	47

El fundamento de todos los mecanismos señalados es la hiperglicemia. El aumento de la glucosa extra e intracelular tiene múltiples consecuencias metabólicas que convergen en el aumento del daño oxidativo, acumulación de productos de glicosilación avanzada, activación de componentes del sistema inmune, activación de sistemas hormonales como el eje renina-angiotensina-aldosterona y el daño de algunos elementos celulares como los podocitos. Estos elementos se estructuran para producir los cambios de arquitectura celular y funcionalidad que dan origen primero a la micro y macro albuminuria y luego a la insuficiencia renal. La bibliografía señalada permite profundizar en los mecanismos específicos. AGEs: Productos finales de glicosilación avanzada. EGF: Factor de crecimiento epidérmico. ET-1: Endotelina 1. IGF-1: Factor de crecimiento insulino-simil 1. MAPK: Proteína quinasa activada por mitógeno. NF-kB: Factor nuclear kappa B. NO: Oxido nítrico. PI3K: Fosfatidil-inositol 3 quinasa. PKC: Proteína-quinasa C. RAGE: Receptor de productos finales de glicosilación avanzada. ROS: Especies reactivas con oxígeno. TGF-β: Factor de crecimiento transformante beta. Th17: Linfocitos T de ayuda 17. VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular.

los cinco años una mejoría o normalización de parámetros funcionales renales. Una mejoría estructural también es demostrable, pero requiere mayores tiempos de observación (54, 55).

Desde el punto de vista clínico los factores más claramente documentados como factores de riesgo de nefropatía diabética (DM1) son la duración de la enfermedad, la hemoglobina glicosilada, la presión arterial y la dislipidemia (56).

DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

La primera manifestación clínica es la presencia de microalbuminuria (57). Ello es una elevación de la excreción de albúmina por sobre el rango normal (30 mg/d), pero más baja que el límite de detección con cinta reactiva convencional (300 mg) (58). Ello equivale a una excreción de albúmina entre 30 y 300 mg/24 hrs. (Tabla 3).

La microalbuminuria DM1 se inicia entre los 2 a los 8 años de enfermedad (60) y alcanza su tope a los 15 años. Inicialmente la microalbuminuria es fluctuante y no existe un punto de corte categórico (61). En esta etapa ya existen alteraciones morfológicas significativas. En la mayoría de los pacientes la microalbuminuria es inicialmente reversible (62). Cuando la microalbuminuria se hace permanente, el riesgo de progresión a macroalbuminuria e insuficiencia renal aumenta 400 a 500%. En diabetes de tipo 2 el momento de inicio de la nefropatía clínica es más difícil de determinar, debutando ocasionalmente con microalbuminuria, macroalbuminuria o insuficiencia renal.

TABLA 2. CORRELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Condición	Eliminación de albúmina	Principales características anatomopatológicas
Diabetes 1 con más de 5 años de evolución o Diabetes 2 desde el inicio	Microalbuminuria <30 µg/mg de creatinina	Variable desde normal hasta: Engrosamiento de membrana basal Aumento de volumen mesangial
Microalbuminuria	30-300 µg/mg de creatinina	Se observa: Aumento de matriz y celularidad mesangial Hipertrofia glomerular Desprendimiento podocitario
Macroalbuminuria	>300 µg/mg de creatinina	A los cambios anteriores se agrega hialinosis arteriolar. Esclerosis focal y segmentaria.
Insuficiencia renal	Disminución de la tasa de filtración glomerular	Se agrega atrofia tubular y fibrosis intersticial. Esclerosis global

Los cambios estructurales tienen una correlación con los principales síntomas clínicos. Esta correlación es menos precisa en la DM2. El control adecuado de la glicemia, el tratamiento farmacológico y especialmente el trasplante de páncreas pueden revertir estas lesiones.

Existe consenso que tanto en DM1 como en DM2 la intervención temprana es clave para disminuir la velocidad de progresión o evitar del todo la aparición de nefropatía diabética (63). Por ello la gran relevancia que adquiere la detección temprana.

El valor diagnóstico de la microalbuminuria debe relativizarse en presencia de hiperglicemia o hipertensión no controladas, fiebre, infección del tracto urinario, insuficiencia cardíaca y ejercicio físico. Por esa razón es conveniente repetir la determinación con algunas semanas de diferencia. La hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular obesidad y diabetes son las causas más frecuentes de microalbuminuria permanente (65).

La microalbuminuria es considerada como un buen predictor de nefropatía diabética clínica (66). Su detección no es específica de la nefropatía diabética y actualmente se la considera un marcador de disfunción endotelial y enfermedad vascular (67), de manera que no sólo es un predictor de nefropatía, sino también de mortalidad cardiovascular y general tanto en diabéticos (68) como en no diabéticos (69).

La aparición de microalbuminuria no es tan temprana como suele creerse. Prácticamente todos los pacientes con microalbuminuria ya tienen cambios estructurales significativos en biopsias renales realizadas por protocolo, lo que apunta a que gran parte de la evolución de la nefropatía diabética transcurre en silencio clínico (70), con eliminación de albúmina en rango normal.

En la gran mayoría de los pacientes DM1 la microalbuminuria precede a la aparición de insuficiencia renal (71). Solo algunos pacientes, especialmente mujeres hipertensas portadoras de DM1 pueden tener disminución de la filtración glomerular sin microalbuminuria. En estos casos excepcionales la microalbuminuria sería un signo tardío de enfermedad (72).

En DM1 deben descartarse otros diagnósticos si el tiempo de diabetes es muy breve (< 5 años) o muy prolongado (>30 años), o si no existen signos de retinopatía diabética. La retinopatía diabética está presente en el 60% de los pacientes DM1 antes de desarrollar microalbuminuria (73) y aumenta en los pacientes DM1 con nefropatía clínica. Por lo tan-

TABLA 3. VALORES DE NORMOALBUMINURIA, MICROALBUMINURIA Y MACROALBUMINURIA (59)

	Recolección de orina en unidad de tiempo (µg/ min)	Recolección de 24 hrs. (mg/24 hrs)	Muestra de orina aislada ¿matinal? (µg/ mg o mg/gr de creatinina)
Normoalbuminuria	<20	<30	<30
Microalbuminuria	20-200	30-300	30-300
Macroalbuminuria	>200	>300	>300

La determinación de microalbuminuria puede realizarse en una muestra aislada de orina, en una muestra recolectada en una unidad de tiempo arbitraria o en una recolección de 24 horas. El método más recomendado es la determinación de microalbuminuria y creatininuria en una muestra aislada de orina (64).

TABLA 4. FÓRMULAS PARA ESTIMAR LA VELOCIDAD DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

	Fórmula	Enlace Internet
Cockcroft-Gault (85)	Hombres: (140-edad) * peso /(Creatinina * 72) Mujeres: (140-edad) * peso /(Creatinina * 72). Todo multiplicado por 0.85.	http://www.nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi
MDRD completa (86)	GFR (mL/min/1.73 m^2) = **170** x $(Scr)^{-0.999}$ x $(edad)^{-0.176}$ x (0.762 si femenino) x (1.180 si es afro-americano)* $(Snu)^{-0.170}$ * $(Alb)^{+0.318}$ (conventional units)	
MDRD abreviada (87)	GFR (mL/min/1.73 m2) = **186** x $(Scr)^{-1.154}$ x $(Age)^{-0.203}$ x (0.742 if female) x (1.212 if African-American) (conventional units)	http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/orig_con.htm

Los resultados sobre 60 mL/min deben ser informados como "sobre 60 mL/min/1.73 m2" y no como número exacto.

to, en pacientes DM1 la presencia de insuficiencia renal o albuminuria de cualquier grado sin retinopatía debería motivar el estudio de otras causas de enfermedad renal. A diferencia de DM1, en DM2 solo 50-60% de los pacientes tienen retinopatía (74).

Otras enfermedades que deben considerarse son: glomerulopatías (nefropatía membranosa, glomeruloesclerosis focal y segmentaria), nefropatías relacionadas a virus de hepatitis o HIV, nefropatía lúpica, mieloma múltiple, amiloidosis y medicamentos antiinflamatorios no esteroidales entre otras. El apoyo del especialista nefrólogo es indispensable en estos casos.

En pacientes DM2 la evolución clínica es menos característica. Al momento del diagnóstico de la diabetes una parte (5-20 %) de los pacientes ya tienen albuminuria y frecuentemente tienen hipertensión arterial. La anatomía patológica presenta tres patrones: características típicas de nefropatía diabética, esclerosis glomerular con atrofia tubular avanzadas y sobre posición de nefropatía diabética clásica con otras patologías (75, 76, 77). La frecuencia de estas formas de presentación varía dependiendo de la indicación de biopsia renal.

Hiperfiltración: Un tercio de los pacientes portadores de DM1 tienen una filtración glomerular elevada por sobre el rango normal. Ello es más frecuente en DM de reciente comienzo y en períodos de mal control de la glicemia. Ello podría estar en relación con aumento del flujo plasmático renal, aumento de la superficie capilar glomerular y con el coeficiente de ultrafiltración glomerular, relacionado a su vez con la filtración glomerular de glucosa (78). Se estima que los pacientes con tasa de filtración glomerular más elevada tienen mayor riesgo de tener microalbuminuria (79) y nefropatía en el futuro (80, 81, 82) aunque ello no ha sido confirmado en todos los estudios (83). En DM2 - principalmente por la superposición de otros cuadros y los fenómenos de senescencia renal natural del riñón - es más difícil el estudio y la evaluación clínica de la hiperfiltración.

En DM1 la nefropatía se manifiesta excepcionalmente antes de diez años de evolución (Figura 2) mientras que en DM2 se presenta incluso en pacientes recién diagnosticados.

Las recomendaciones más actuales en relación al diagnóstico son las de la Sociedad Americana de Diabetes (2009) (84). En ellas se recomienda:

• Medición anual de la tasa Microalbuminuria/creatinina en muestra de orina aislada. Esta determinación debe realizarse a partir de los 5 años desde el diagnóstico de diabetes en DM1 y desde el momento del diagnóstico en DM2.

• Medición anual de creatinina en sangre. Ello debe realizarse en todos los pacientes diabéticos independientemente de la presencia o ausencia de microalbuminuria. Esta determinación debe ser utilizada para estimar la filtración glomerular y establecer el grado de función renal. Las fórmulas utilizadas se señalan en la Tabla 4 y el grado de función renal se establece según la Tabla 5.

• La clasificación de la nefropatía diabética debe considerar tanto la eliminación de albúmina como el grado de función renal.

TABLA 5. ETAPAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

ETAPA	DESCRIPCIÓN	VFG
1	DAÑO RENAL CON VFG NORMAL O ELEVADA	>= 90
2	DAÑO RENAL CON VFG LEVEMENTE DISMINUIDA	60-89
3	DISMINUCIÓN MODERADA DE LA VFG	30-59
4	DISMINUCIÓN SEVERA DE LA VFG	15-29
5	INSUFICIENCIA RENAL	<15 O DIÁLISIS

VFG: Velocidad de filtración glomerular (88)

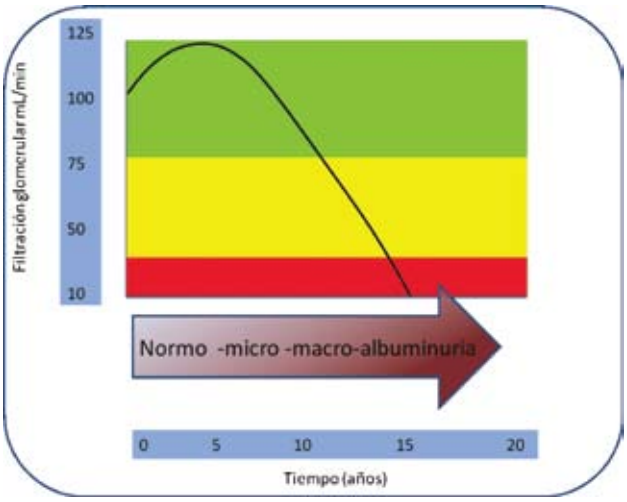

Figura 2. ***Historia natural de la nefropatía diabética en DM1.*** *Tanto la incidencia como la velocidad de progresión dependen del control de la glicemia, control de otros factores de riesgo (hipertensión arterial, sobrepeso, tabaquismo, ingesta proteica, dislipidemia) y factores genéticos. Los pacientes con pobre control metabólico evolucionan hacia la insuficiencia renal en un lapso de 10 a 20 años. Una vez que presentan macroalbuminuria la filtración glomerular disminuye 10-12 ml/min/año. Dos tercios de los pacientes portadores de nefropatía diabética fallecen por enfermedad cardiovascular antes de requerir tratamiento de diálisis (105). La historia natural de la nefropatía diabética en DM2 es probablemente similar, pero menos predecible por la presencia de otros elementos asociados a insuficiencia renal crónica como edad e hipertensión arterial.*

EPIDEMIOLOGÍA

Entre los pacientes portadores de DM1 se observa la aparición de nefropatía diabética en 25-30% de los pacientes diabéticos (89, 90). Esta proporción ha disminuido hasta un 14% al comparar la cohorte de la década de 1950 con la de 1980 (91, 92, 93), lo que confirma la efectividad de las intervenciones preventivas y terapéuticas. En DM1 la nefropatía se manifiesta excepcionalmente antes de cinco años de evolución mientras que en DM2 se presenta incluso en pacientes recién diagnosticados (94). La incidencia más elevada se observa entre los diez y veinte años de diabetes. Existe una cantidad importante de pacientes diabéticos que nunca tendrán nefropatía a pesar de tener un mal control de la glicemia. Probablemente esos pacientes tienen una relación favorable de factores protectores y facilitadores, lo que destaca a la importancia de factores genéticos en la etiopatogenia.

El estudio EURODIAB (95) estudió la incidencia de microalbuminuria en 3.250 pacientes normoalbuminúricos portadores de DM1. En esta cohorte seguida por 7.3 años se observó que 12.6% de los pacientes se hicieron microalbuminúricos en ese período. El principal predictor de microalbuminuria fue la hemoglobina glicosilada, sin que exista un punto de corte definido entre los que hacen y los que no hacen microalbuminuria. El estudio de Parving HH (96) siguió por 18 años a 277 pacientes DM1 recién diagnosticados. Se observó una incidencia de microalbuminuria persistente en 79 pacientes (29%) y 27 de los 79 progresaron a macroalbuminuria (nefropatía clínica). En DM2 el UKPDS (97) demostró una incidencia de microalbuminuria de 24.9% a los diez años de observación. En ese período el 5.3% había desarrollado macroalbuminuria y los pacientes con creatinina elevada o terapia de reemplazo renal eran el 0.8%. Este último grupo de pacientes tenía una mortalidad anual -principalmente cardiovascular- de 19.2%. En general la información referida a DM2 es más variable, debido principalmente a diagnóstico tardío y a la concurrencia de otras patologías sobreimpuestas.

La presencia de microalbuminuria es el principal factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética clínica. En los estudios con suficiente fuerza estadística la presencia de microalbuminuria tiene un poder predictivo positivo para nefropatía de 80% (98).

Los pacientes portadores de nefropatía no siempre alcanzan a tener insuficiencia renal terminal debido a una muy elevada mortalidad cardiovascular. En efecto esta alcanza 50 a 77% a los diez años de evolución (99, 100).

En la población de Estados Unidos (Medicare) se ha seguido por dos años una población incidente de insuficiencia renal crónica (101). En esta población se ha observado que los pacientes diabéticos portadores de insuficiencia renal crónica tienen una alta probabilidad de tener insuficiencia renal terminal y una todavía mayor probabilidad de fallecer antes de tener insuficiencia renal terminal, principalmente por enfermedad cardiovascular.

La causa más frecuente de ingreso a tratamiento de sustitución renal es la diabetes mellitus. Su incidencia en Estados Unidos alcanza a 152 pacientes al año (2005) por millón de población (102), lo que se traduce en una prevalencia de 578 pacientes por millón de población. En Chile las cifras son similares y crecientes (103) constituyendo el 34.3% de los pacientes en hemodiálisis.

Los costos asociados a esta complicación en los Estados Unidos equivalen a 16,8 mil millones de dólares del año 2001 (104).
La elevada incidencia y prevalencia de la nefropatía diabética alcanzan por lo tanto las características de una verdadera epidemia, asociada ésta a un costo social y económico extraordinariamente elevado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parving HH, Mauer M, Ritz E en Brener H, The Kidney. 8.th edition, Saunders, 2007.

2. Fogo AB, Kashgarian M. Atlas diagnóstico de Patología Renal. Elsevier, Madrid - Barcelona - Amsterdam - Boston - Filadelfia - Londres - Orrlando-Paris -Roma -Sidney -Tokio - Toronto 2006.

3. Kimmelstiel P, Wilson C. Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis. A clinical and pathological study. Am J Pathol 1936;12:45-48.

4. Breyer M, Harris R. Diabetic Nephropathy. En Molecular and Genetic Basis of Renal Disease. Saunders. 2008.

5. Fava S, Hattersley AT. The role of genetic susceptibility in diabetic nephropathy: evidence from family studies. Nephrol Dial Transplant. 2002 Sep;17(9):1543-6.

6. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.Diabetologia. 1990 Jul;33(7):438-43.

7. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology.Kidney Int. 1996 Jun;49(6):1774-7.

8. Jacobsen P, Rossing P, Tarnow L, Hovind P, Parving HH.
Birth weight--a risk factor for progression in diabetic nephropathy?
J Intern Med. 2003 Mar;253(3):343-50.

9. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress.Circ Res. 2000 Nov 10;87(10):840-4.

10. Haneda M, Koya D, Isono M, Kikkawa R.Overview of glucose signaling in mesangial cells in diabetic nephropathy.J Am Soc Nephrol. 2003 May;14(5):1374-82.

11. Pitozzi V, Giovannelli L, Bardini G, Rotella CM, Dolara P.
Oxidative DNA damage in peripheral blood cells in type 2 diabetes

mellitus: higher vulnerability of polymorphonuclear leukocytes.
Mutat Res. 2003 Aug 28;529(1-2):129-33.

12. Lee HB, Yu MR, Yang Y, Jiang Z, Ha H. Reactive oxygen species-regulated signaling pathways in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2003 Aug;14(8 Suppl 3):S241-5.

13. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, Wu J, Brownlee M. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation.Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Oct 24;97(22):12222-6.

14. Ceriello A, Morocutti A, Mercuri F, Quagliaro L, Moro M, Damante G, Viberti GC. Defective intracellular antioxidant enzyme production in type 1 diabetic patients with nephropathy. Diabetes. 2000 Dec;49(12):2170-7.

15. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, Sadowski J, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. Circulation. 2002 Apr 9;105(14):1656-62.

16. Wautier JL, Schmidt AM. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction. Circ Res. 2004 Aug 6;95(3):233-8.

17. Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt AM. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. Circ Res. 2003 Dec 12;93(12):1159-69.

18. Wendt TM, Tanji N, Guo J, Kislinger TR, Qu W, Lu Y, Bucciarelli LG, Rong LL,Moser B, Markowitz GS, Stein G, Bierhaus A, Liliensiek B, Arnold B, Nawroth PP,Stern DM, D'Agati VD, Schmidt AM. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Am J Pathol. 2003 Apr;162(4):1123-37.

19. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. Circ Res. 1999 Mar 19;84(5):489-97.

20. Iacobini C, Amadio L, Oddi G, Ricci C, Barsotti P, Missori S, Sorcini M, Di Mario U, Pricci F, Pugliese G. Role of galectin-3 in diabetic nephropathy.J Am Soc Nephrol. 2003 Aug;14(8 Suppl 3):S264-70.

21. Parker PJ, Murray-Rust J. PKC at a glance. J Cell Sci. 2004 Jan 15;117(Pt 2):131-2.

22. Idris I, Gray S, Donnelly R. Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. Diabetologia. 2001 Jun;44(6):659-73.

23. Lee TS, Saltsman KA, Ohashi H, King GL. Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration: proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1989 Jul;86(13):5141-5.

24. Ziyadeh FN. Mediators of diabetic renal disease: the case for tgf-Beta as the major mediator.J Am Soc Nephrol. 2004 Jan;15 Suppl 1:S55-7.

25. Ziyadeh FN. Different roles for TGF-beta and VEGF in the athogenesis of the cardinal features of diabetic nephropathy.
Diabetes Res Clin Pract. 2008 Nov 13;82 Suppl 1:S38-41.

26. Martínez Castelao A. (Advances in diabetes mellitus, diabetic nephropathy, metabolic syndrome and cardio-vascular-renal risk]
Nefrologia. 2008;28 Suppl 5:79-84.

27. Perico N, Remuzzi G. Inhibition of TGF-beta expression: a novel role for thiazolidinediones to implement renoprotection in diabetes.
Kidney Int. 2007 Dec;72(12):1419-21.

28. Mills KH. Induction, function and regulation of IL-17-producing T cells. Eur J Immunol. 2008 Oct;38(10):2636-49.

29. Jara A, Chacón C, Burgos ME, Droguett A, Valdivieso A, Ortiz M, Troncoso P,Mezzano S. Expression of gremlin, a bone morphogenetic protein antagonist,is associated with vascular calcification in uraemia. Nephrol Dial Transplant. 2008 Nov 21.

30. Walsh DW, Roxburgh SA, McGettigan P, Berthier CC, Higgins DG, Kretzler M,Cohen CD, Mezzano S, Brazil DP, Martin F. Co-regulation of Gremlin and Notch signalling in diabetic nephropathy.Biochim Biophys Acta. 2008 Jan;1782(1):10-21.

31. Kang DH, Johnson RJ. Vascular endothelial growth factor: a new player in the pathogenesis of renal fibrosis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2003 Jan;12(1):43-9.

32. Cooper ME, Vranes D, Youssef S, Stacker SA, Cox AJ, Rizkalla B, Casley DJ, Bach LA, Kelly DJ, Gilbert RE. Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in experimental diabetes. Diabetes. 1999 Nov;48(11):2229-39.

33. Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes.Vasc Health Risk Manag. 2008;4(5):1061-8.

34. Barton M; Reversal of proteinuric renal disease and the emerging role of endothelin. Nat Clin Pract Nephrol. 2008 Sep;4(9):490-501.

35. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes.Diabetes. 2008 Jun;57(6):1446-54.

36. Komers R, Anderson S. Paradoxes of nitric oxide in the diabetic kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2003 Jun;284(6):F1121-37.

37. Durvasula RV, Shankland SJ. Activation of a local renin angiotensin system in podocytes by glucose.Am J Physiol Renal Physiol. 2008 Apr;294(4):F830-9.

38. Mezzano S, Droguett A, Burgos ME, Ardiles LG, Flores CA, Aros CA, Caorsi I, Vío CP, Ruiz-Ortega M, Egido J. Renin-angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy. Kidney Int Suppl. 2003 Oct;(86):S64-70.

39. Schrijvers BF, Rasch R, Tilton RG, Flyvbjerg A. High protein-induced glomerular hypertrophy is vascular endothelial growth factor-dependent. Kidney Int. 2002 May;61(5):1600-4.

40. Wu D, Peng F, Zhang B, Ingram AJ, Gao B, Krepinsky JC. Collagen I induction by high glucose levels is mediated by epidermal growth factor receptor and phosphoinositide 3-kinase/Akt signalling in mesangial cells. Diabetologia. 2007 Sep;50(9):2008-18.

41. Maeda S. Genetics of diabetic nephropathy. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2008 Oct;2(5):363-71.

42. Murphy M, Crean J, Brazil DP, Sadlier D, Martin F, Godson C. Regulation and consequences of differential gene expression in diabetic kidney disease.Biochem Soc Trans. 2008 Oct;36(Pt 5):941-5.

43. Breyer M, Harris R. Diabetic Nephropathy. En Molecular and Genetic Basis of Renal Disease. Saunders. 2008.

44. Ichinose K, Kawasaki E, Eguchi K. Recent advancement in understanding pathogenesis of type 1 diabetes and potential Relevance to diabetic nephropathy. Am J Nephrol 2007;27:554–564.

45. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Mechnisms of disease: Genetics of type 1A diabetes. N Engl J Med. 2009; 360: 1646-1654.

46. Verzola D, Gandolfo MT, Gaetani G, Ferraris A, Mangerini R, Ferrario F, Villaggio B, Gianiorio F, Tosetti F, Weiss U, Traverso P, Mji M, Deferrari G, Garibotto G. Accelerated senescence in the kidneys of patients with type 2 diabetic nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol. 2008 Nov;295(5):F1563-73.

47. Marco GS, Colucci JA, Fernandes FB, Vio CP, Schor N, Casarini DE. Diabetes induces changes of catecholamines in primary mesangial cells. Int J Biochem Cell Biol. 2008;40(4):747-54.

48. Salech F, Toro L, Michea L. Función y disfunción endotelial. Rev Médica Clin Condes 2009; 20 (3): 257-266.

49. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. Circulation. 2003 Sep 23;108(12): 1527-32.

50. Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. Kidney Int. 2008 Jul;74(1):22-36.

51. Gruden G, Perin PC, Camussi G. Insight on the pathogenesis of diabetic nephropathy from the study of podocyte and mesangial cell biology. Curr Diabetes Rev. 2005 Feb;1(1):27-40.

52. Walls J. Relationship between proteinuria and progressive renal disease. Am J Kidney Dis. 2001 Jan;37(1 Suppl 2):S13-6.

53. Mezzano S, Aros C. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. Rev Med Chil. 2005 Mar;133(3):338-48. Epub 2005 May 5.

54. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med. 1998 Jul 9;339(2):69-75.

55. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DE, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. N Engl J Med. 1989 Jul 13;321(2):80-5.

56. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, Holl RW. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. Diabetes Care. 2007 Oct;30(10):2523-8. Epub 2007 Jul 13.

57. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. N Engl J Med. 1984 Jul 12;311(2):89-93.

58. Nitin Khosla, MD, Pantelis A. Sarafidis, MD, George L. Bakris, MD* Microalbuminuria. Clin Lab Med 26 (2006)635–653.

59. Microalbuminuria and urinary albumin excretion: clinical practice guidelines - Halimi JM - Nephrol Ther - 01-OCT-2007; 3(6): 384-91.

60. Drummond K, Mauer M. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes. Early renal structural changes in type 1 diabetes. Diabetes 2002; 51 (5): 1580-1587.

61. Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? Kidney Int. 2006 Oct;70(7):1214-22.

62. Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, Suissa S, Chavers BM, Mauer M; International Diabetic Nephopathy Study Group. The early natural history of nephropathy in Type 1 Diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. Diabetes. 2005 Jul;54(7):2164-71.

63. Perkins BFL, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski

A: Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 348:2285–2293, 2003

64. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, Steffes MW, Toto R: Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). Am J Kidney Dis 2003; 42: 617–622.

65. NHANES 1999-2006: U.S. Renal Data System, USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2008.

66. Parving H-H, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE: Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy?. Diabetes Care 2002; 25:406-407.

67. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, et al: Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. Diabetologia 1989; 32:219-226.

68. Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Intern Med 1997; 157:1413-1418.

69. Damsgaard EM, Frøland A, Jørgensen OD, Mogensen CE: Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. Br Med J 1990; 300:297-300.

70. Fioretto P, Steffes MW, Mauer SM: Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. Diabetes 1994; 43:1358-1364.

71. Costacou T, Ellis D, Fried L, Orchard TJ. Sequence of Progression of Albuminuria and Decreased GFR in Persons With Type 1 Diabetes: A Cohort Study American Journal of Kidney Diseases 2007; 50(5): 721-732.

72. Lane PH, Steffes MW, Mauer SM: Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion. Diabetes 1992; 41:581-586.

73. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. BMJ. 2004 May 8;328(7448):1105.

74. Gall M-A, Rossing P, Skøtt P, et al: Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1991; 34:655-661.

75. Gambara V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T: Heterogeneous nature of renal lesions in Type II diabetes. J Am Soc Nephrol 1993; 3:1458-1466

76. Lipkin GW, Yeates C, Howie A, et al: More than one third of type 2 diabetics with renal disease do not have diabetic nephropathy: a prospective study [abstract]. J Am Soc Nephrol 1994; 5:377A-379A.

77. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al: Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. Am J Kidney Dis 2002; 39:713-720.

78. Mogensen CE: Glomerular hyperfiltration in human diabetes. Diabetes Care 1994; 17:770-775.

79. Julia M. Steinke, Alan R. Sinaiko, Michael S. Kramer, Samy Suissa, Blanche M. Chavers, Michael Mauer for the International Diabetic Nephropathy Study Group The Early Natural History of Nephropathy in Type 1 Diabetes. III. Predictors of 5-Year Urinary Albumin Excretion Rate Patterns in Initially Normoalbuminuric Patients. Diabetes 54:2164-2171, 2005

80. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G: Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy-an 8-year prospective study. Kidney Int 1992; 41:822-828.

81. Rossing P, Hougaard P, Parving H-H: Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in Type 1 diabetic patients. Diabetes Care 2002; 25:859-864.

82. Jones SL, Wiseman MJ, Viberti GC: Glomerular hyperfiltration as a risk factor for diabetic nephropathy: five year report of a prospective study. Diabetologia 1991; 34:59-60.

83. Ficociello LH, Perkins BA, Roshan B, Weinberg JM, Aschengrau A, Warram JH, Krolewski AS. Renal hyperfiltration and the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2009 Feb 5.

84. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2009. Diabetes Care. 2009 Jan;32 Suppl 1:S13-61.

85. Cockcroft DW, Gault MW. Prediction of Crea¬tinine Clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16(1):31-41.

86. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999 Mar 16;130(6):461-70.

87. Levey AS, Greene T, Kusek J, and Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). J Am Soc Nephrol. 2000. 11: p.155A.

88. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for

chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.

89. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T: Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. Diabetologia 25:496–501, 1983.

90. 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.

91. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, Binder C, Parving HH. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2003 Apr;26(4):1258-64.

92. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. Diabetes. 2006 May;55(5):1463-9.

93. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J: Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 330:15–18, 1994.

94. Gall M-A, Rossing P, Skøtt P, et al: Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1991; 34:655-661.

95. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. Kidney Int. 2001 Jul;60(1):219-27.

96. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. BMJ. 2004 May 8;328(7448):1105.

97. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 63:225–232, 2003.

98. Parving HH, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy?. Diabetes Care. 2002 Feb;25(2):406-7.

99. Borch-Johnsen K: The prognosis of insulin-dependent diabetes mellitus. An epidemiological approach. Dan Med Bull 1989; 39:336-349.

100. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348:383-393.

101. Four: Transition to End-Stage Renal Failure. U.S. Renal Data System, USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2008.

102. Healthy People 2010. United States Renal Data System. 2009.

103. Sociedad Chilena de Nefrología. Registro de diálisis XXVIII cuenta de hemdiálisis crónica (HDC) en Chile (al 31 de Agosto de 2008). Dr. Hugo Poblete Badal.

104. Zhao Y, Ye W, Boye KS, Holcombe JH, Hall JA, Swindle R. Prevalence of other diabetes-associated complications and comorbidities and its impact on health care charges among patients with diabetic neuropathy. J Diabetes Complications. 2008 Oct 17.

105. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. J Clin Invest. 2006 Feb;116(2):288-96.

El autor declara no tener conflictos de interés con los laboratorios.