

# Factores de progresión de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus. Diagnóstico y cribado de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus

JOSÉ LUIS GÓRRIZ TERUEL<sup>a</sup>, JUAN F. NAVARRO-GONZÁLEZ<sup>b</sup>, CARMEN MORA-FERNÁNDEZ<sup>c</sup>, ALBERTO MARTÍNEZ-CASTELAO<sup>d</sup>

a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Peset. GEENDIAB. Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Diabética, Valencia, Valencia, España

b Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria., Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España

c Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España

d Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Bellvitge. GEENDIAB. Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Diabética, L Hospitalet de Llobregat. IDIBELL, Barcelona, España

Fecha actualización: 21/09/2018 21:57:00

TEXTO COMPLETO

## Factores de progresión en la nefropatía diabética

La nefropatía diabética (ND) es hoy en día la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal y de la entrada en programas de tratamiento renal sustitutivo. La ND es una complicación que evoluciona de forma crónica y progresiva a lo largo de años, desde las etapas más tempranas, que se caracterizan por la presencia de alteraciones funcionales, hasta la insuficiencia renal terminal, pasando por estadios intermedios marcados por la aparición de albuminuria y proteinuria, tal y como se ha comentado en el apartado «Historia natural y evolución de la enfermedad renal crónica en la nefropatía diabética». Sobre la historia natural de esta enfermedad pueden actuar diversos factores, que podrán modificar dicha evolución a un mayor o menor daño renal con evolución hacia la insuficiencia renal terminal dependiendo de su presencia o no, así como del grado de control de estos.

Se han identificado diversos factores asociados a un incremento del daño renal y de la progresión de la ND. El conocimiento de estos factores es esencial para retrasar el inicio y frenar la progresión de la nefropatía. En la [Tabla 1](#) se enumeran los principales factores implicados. A continuación se describen los más relevantes.

## Hiper glucemia

La hiper glucemia es un factor crítico en el desarrollo y la progresión del daño renal en el paciente diabético, de forma que el adecuado control glucémico es un objetivo primordial como prevención y

tratamiento en la ND. La eficacia de un estricto control glucémico puede reflejarse en una remisión parcial de la hiperfiltración e hipertrofia glomerular iniciales, y puede traducirse en un retraso en la aparición de albuminuria.

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demostró que un control metabólico intensivo reduce en un 34% el riesgo de desarrollo de albuminuria en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 [1]. En los casos de DM tipo 2, el estudio de Kumamoto demostró que el porcentaje de pacientes que desarrollaba albuminuria con un control metabólico intensivo tras seis años de seguimiento era casi cuatro veces menor que el observado en los pacientes con un control metabólico convencional [2]. En el caso del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [3], tras nueve años de terapia intensiva, el riesgo de desarrollo de microalbuminuria se redujo en un 24%. Es interesante resaltar que ni en el DCCT ni en el UKPDS se observó la existencia de un umbral de hemoglobina glucosilada (HbA1c) por debajo del cual no se objetivase una reducción del riesgo, lo que sugeriría que para la prevención de la nefropatía en el paciente de forma individual el objetivo sería el nivel de HbA1c más bajo alcanzable. Finalmente, el reciente estudio ADVANCE [4] demostró que el tratamiento metabólico intensivo logró disminuir la concentración media de HbA1c al 6,5%, lo cual se asoció a una significativa reducción del riesgo de desarrollar microalbuminuria del 9% con relación al grupo con un control metabólico estándar (nivel de HbA1c: 7,3%).

Además del beneficio en la prevención primaria de la ND, también se han demostrado beneficios en el contexto de estadios más avanzados de esta complicación. En un metaanálisis en pacientes con DM tipo 1 con normo o microalbuminuria, la reducción en el riesgo de presentar un incremento en la tasa de excreción urinaria de albumina (EUA) fue del 66% en el grupo de control glucémico intensivo, en comparación con el grupo que recibió tratamiento convencional [5]. Por el contrario, se ha postulado que el estricto control metabólico no frenaría la progresión del daño renal una vez que ha aparecido proteinuria. Sin embargo, en pacientes con trasplante de páncreas y una situación de euglucemia mantenida, se ha evidenciado una mejoría de las lesiones renales a los 10 años de seguimiento, con disminución del grosor de la membrana basal glomerular, del volumen mesangial y reducción de las lesiones nodulares, que pueden llegar a desaparecer [6]. De esta forma, el control glucémico es un factor clave en la progresión de la ND.

## **Hipertensión arterial**

La importancia de la hipertensión arterial (HTA) como factor de progresión de la ND se acrecienta por su elevada prevalencia en la población diabética. En pacientes con DM tipo 1, la prevalencia de HTA es aproximadamente de tres a cuatro veces mayor que en la población general, y este exceso de prevalencia se debe a la presencia de HTA en pacientes con ND incipiente o establecida. En los pacientes con DM tipo 2, la prevalencia de HTA es superior al 90% cuando existe microalbuminuria o macroalbuminuria. En nuestro país, el estudio DIAPA [7], realizado en pacientes diabéticos de diferentes centros de salud de toda España, demostró una prevalencia de HTA conocida del 66,7%.

El estricto control de la presión arterial (PA) es uno de los factores más importantes en la prevención del desarrollo y progresión de la ND. La elevación de la PA en los pacientes diabéticos precede o es concomitante a la aparición de albuminuria. Pacientes con DM tipo 1 que presentaban un incremento de la albuminuria resultaron ser prehipertensos en el momento basal, mientras que estudios a largo plazo de pacientes diabéticos inicialmente normotensos sin enfermedad renal demostraron una reducción del filtrado glomerular (FG) dependiente de los niveles de PA, aun con una PA dentro del rango de referencia. Así, pacientes con una PA menor de 130/80 mmHg raramente desarrollaban albuminuria, mientras que casi un tercio de aquellos con una PA entre 130/80 y 140/90 mmHg desarrollaron albuminuria o proteinuria durante los siguientes 12-15 años de seguimiento. Finalmente, el aumento de la PA sistólica durante el periodo nocturno se ha

demostrado como un elemento predictor del desarrollo de albuminuria.

El adecuado control de la PA tiene indudables beneficios en relacion con la proteccion renal. Esta aceptado que la consecucion de este objetivo puede reducir la tasa de perdida de FG desde unos 10-12 ml/min/año a menos de 5 ml/min/año [8]. Esta relacion beneficosa se ha demostrado ampliamente en estudios clinicos, como el Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), donde controles estrictos de PA (PA media < 92 mmHg, equivalente a 125/75 mmHg) determinaban una mejor evolucion de la funcion renal<sup>9</sup>. En el UKPDS, cada 10 mmHg de descenso de la PA sistolica se asocio a un 12% de reduccion en la incidencia de complicaciones; se observa el riesgo minimo para una PA sistolica inferior a 120 mmHg [10]. De forma similar, en el estudio IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial), un descenso progresivo de la PA sistolica a un umbral de 120 mmHg se asocio con una reduccion del riesgo de doblar la concentracion de creatinina serica o de progresion a insuficiencia renal cronica terminal [11].

## Proteinuria

La gravedad de la proteinuria es un marcador pronostico de gran importancia en la ND. Hoy en dia conocemos que el incremento en la excrecion renal de proteinas es un factor relevante como inductor de dano renal y de progresion de la enfermedad [12]. El incremento de la carga filtrada de proteinas determina que estas moleculas sean activamente reabsorbidas por las celulas del tubulo proximal, con su acumulacion en los lisosomas y la rotura final de estas estructuras, con el desarrollo de una respuesta inflamatoria en la zona tubulo-intersticial. Ademias, la presencia de proteinas en la luz tubular estimula la sintesis en las celulas epiteliales de citocinas y factores de crecimiento, quimiocinas y factores de transcripcion, que provocan la infiltracion del intersticio renal por celulas inflamatorias, la puesta en marcha de una reaccion inflamatoria y, finalmente, el desarrollo de fibrosis [13] [14]. Con una amplia evidencia basada en estudios experimentales, el papel de la proteinuria como elemento patogenico de dano renal queda claramente constatado al analizar los numerosos estudios clinicos que demuestran que la reduccion de la excrecion urinaria de proteinas se asocia de forma consistente con un efecto beneficoso sobre la progresion de la ND [15] [16]. En diabeticos, la proteinuria no es solo un excelente marcador de la gravedad de la nefropatia, sino que tambien se ha revelado como el mas potente predictor factor de progresion renal, asi como de mortalidad y riesgo cardiovascular [4] [14] [15] [16] [17] [18] [19].

Es tan importante su peso pronostico en la progresion de la enfermedad renal que se ha propuesto que la presencia de proteinuria se tenga en cuenta para la estratificacion del riesgo renal, clasificacion y estadificacion de la enfermedad renal crónica [19]. Ademias el cambio en la proteinuria tras el tratamiento es un factor predictor de progresion renal [18] [20] y de morbimortalidad [20]. Por todo ello, la reduccion de la proteinuria al minimo es uno de los objetivos del tratamiento en la ND.

## Dislipemia

Diversos estudios han mostrado que la dislipemia es un factor de riesgo para el desarrollo y progresion de dano renal. El Physicians' Health Study mostro que el riesgo de progresion del dano renal se relacionaba directamente con los niveles basales de lipidos sericos, mientras que el Helsinki Heart Study documento que un aumento de la ratio lipoproteinas de baja densidad:lipoproteinas de alta densidad se relacionaba con una mayor perdida de funcion renak [21] [22].

La hiperlipidemia se considera hoy en dia un determinante independiente del desarrollo y progresion del dano renal en la DM [23]. Los mecanismos a traves de los cuales se ha vinculado la hiperlipidemia con la progresion de la enfermedad renal cronica son diversos, e incluyen

proliferación de células mesangiales, aumento de la expresión de quimiocinas (como la proteína quimiotáctica de monocitos-1) o fibronectina, inducción de apoptosis, retracción de podocitos, expresión de NF- $\kappa$ B e inducción de estrés oxidativo. El tratamiento con estatinas no solo disminuye los niveles de lípidos, sino que también puede ser beneficioso y mejorar el daño renal por sus efectos pleiotrópicos (efecto antioxidante, vasodilatador, inhibidor de la proliferación mesangial y factores de crecimiento), así como mejorar el daño en podocitos y la disfunción endotelial [24].

Desafortunadamente no existen ensayos clínicos específicamente diseñados para ese objetivo en pacientes diabéticos.

## Obesidad

La obesidad es una condición íntimamente ligada a la DM y a los estados de prediabetes caracterizados por una situación de resistencia a la insulina. En relación con las alteraciones renales ligadas a la obesidad, se sabe que esta situación se relaciona de forma habitual con una situación de hiperfiltración glomerular, lo que conlleva el desarrollo de proteinuria y lesiones de glomerulosclerosis. Además de ello, existen diversas situaciones presentes en los pacientes obesos que contribuyen al daño renal. Así, la resistencia a la insulina induce vasodilatación de las arteriolas preglomerulares, con el consiguiente incremento de la presión intraglomerular. Del mismo modo, la dislipemia y la disfunción endotelial son factores de importancia [25]. Por otra parte, la leptina (hormona producida por los adipocitos, cuyas concentraciones se encuentran elevadas en los individuos obesos) induce proliferación celular glomerular, incremento en la expresión de factores profibróticos (como el factor de crecimiento transformante [TGF- $\beta$ ]), aumento de la proteinuria y lesiones de glomerulosclerosis [26]. La corrección de los factores del síndrome metabólico y la reducción en el peso se han asociado a una menor progresión de la ND [27].

## Tabaquismo

En los últimos años han aparecido evidencias epidemiológicas que relacionan el consumo de tabaco con la aparición y progresión de la ND [28]. Por otro lado, existen datos fisiopatológicos que relacionan el tabaquismo con la ND. Trabajos iniciales demostraron que los fumadores presentaban un mayor riesgo de desarrollar ND que los no fumadores. Del mismo modo, se demostró una asociación entre el hábito tabaquico y la presencia de albuminuria persistente y nefropatía establecida, así como un efecto dependiente de la dosis entre el número de cigarrillos y el desarrollo de albuminuria, la frecuencia de nefropatía y la reducción de la función renal. Esta asociación Estos mecanismos se han dividido en efectos agudos (particularmente la activación simpática, con influencia sobre la PA y la hemodinámica renal) y efectos crónicos (en especial la disfunción endotelial, con reducción de la disponibilidad de óxido nítrico y de la vasodilatación dependiente del endotelio).

Otros mecanismos incluyen liberación de vasopresina, aumento del estrés oxidativo y reducción de los mecanismos antioxidantes, estímulo de la síntesis de TGF- $\beta$  e incremento en los niveles de dimetilarginina asimétrica en las células endoteliales. El cese del hábito tabaquico es obligado en los pacientes diabéticos por este y muchos otros factores.

## Proteínas en la dieta

La ingesta proteica tiene influencia en la función renal, fundamentalmente al aumentar el FG. La infusión de aminoácidos incrementa el FG y deja al riñón en una situación de hiperfiltración, aunque probablemente, además del mecanismo hemodinámico, las dietas hiperproteicas pueden ejercer efecto sobre la secreción del glucagón y las prostaglandinas. En pacientes con ND, favorecen el deterioro renal y la aparición o agravamiento de la albuminuria [29]. De hecho, las guías K/DOQI

(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) para la ND sugieren evitar las dietas con alto contenido proteico (> 20% frente a > 10% del total de las calorías diarias), así como evitar dietas adelgazantes con alto contenido proteico [29]. Recientemente se utilizan dietas como la de Atkins o Dukan para conseguir pérdida de peso. Este tipo de dietas no se recomiendan en pacientes con ND, porque estos métodos pueden agravar el daño renal, tal y como afirman los investigadores de un importante estudio epidemiológico recientemente publicado [30].

## Otros factores Susceptibilidad genética

La susceptibilidad genética es uno de los factores determinantes de la progresión y gravedad de la ND. Sabemos que solamente un porcentaje de los pacientes afectados de DM desarrollará ND, a pesar de una misma estrategia terapéutica y un adecuado control de los factores de riesgo de progresión (PA, control glucémico, obesidad, tabaquismo, dislipemia, etc.). Algunos pacientes presentarán una buena respuesta al tratamiento, mientras que otros permanecerán estables o progresarán hacia la insuficiencia renal.

Algunos estudios han mostrado una mayor susceptibilidad a desarrollar ND en pacientes con polimorfismo DD de la enzima convertidora de la angiotensina [31], o relacionado con el gen AT 2 de la angiotensina II en el cromosoma X [32]. Todo ello indica la existencia de factores genéticos relacionados con el desarrollo y la progresión de la ND, así como con la respuesta al tratamiento. No obstante, aunque se han identificado algunos genes relacionados con alteraciones que favorecen una mayor progresión de la ND, existen muchos trabajos con resultados contradictorios, y todavía nos faltan estudios que identifiquen de manera adecuada aquellos genes responsables.

## Patrón non dipper en la monitorización ambulatoria de la presión arterial

Tanto en diabéticos tipo 1 [33] como en los de tipo 2 [34] se ha demostrado que la pérdida del patrón dipper nocturno (fisiológico) predice el desarrollo de albuminuria en niños diabéticos tipo 1 o en adultos con ND de la DM tipo 2. Así pues, la pérdida del patrón dipper nocturno o la presencia de HTA nocturna debe considerarse un factor de riesgo para la aparición de ND, y por ello deberá tenerse en cuenta en el abordaje multidisciplinar del paciente para prevenir la aparición y el desarrollo de ND.

## Bajo nivel socioeconómico

El bajo nivel socioeconómico (medido por el análisis de la situación profesional, de la educación y el nivel de ingresos) se ha asociado a la presencia de ND de la DM tipo 2, y no en la DM tipo 1 [35] [36]. Las causas a las que se atribuye este hecho pueden ser múltiples, entre las que se incluyen un menor acceso a los sistemas de salud en algunos países, mayor prevalencia de la obesidad, mayor desempleo, menor concienciación por la salud cardiovascular y dietas con más alto contenido en hidratos de carbono.

Todos estos factores de riesgo deberán considerarse en el abordaje multidisciplinar del paciente diabético para la prevención de la aparición y el desarrollo de la ND.

## Diagnóstico, cribado y prevención de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus Definiciones y significado pronóstico de la nefropatía diabética Nefropatía diabética

La presencia de cantidades variables, pero persistentes, de albumina y otras proteínas en la orina constituye un signo de daño renal y supone una alteración en la barrera de filtración glomerular, y

resulta un indicador de disfuncion vascular generalizada. La albuminuria, junto con la estimacion del FG, constituye la base de la evaluacion de la ND.

### **Significado pronostico de la nefropatia diabetica**

La albuminuria es el marcador mas precoz de la afectacion renal en la DM. En diabeticos tipo 1 y tipo 2, la albuminuria es un factor predictor de desarrollo de nefropatia y factor de riesgo cardiovascular [37]. Su valor, de caracter continuo, tambien se estima un factor pronostico en pacientes con valores de albuminuria considerados dentro del rango «normal».

Incluso ante un FG normal, la presencia y persistencia de albuminuria indican una elevada probabilidad de progresion del dano renal. La asociacion de albuminuria/proteinuria y el descenso del FG implican el incremento de la morbilidad y la mortalidad y una peor evolucion del dano renal [38]. La disminucion de la albuminuria se asocia a una reduccion en los acontecimientos cardiovasculares y renales [38]. En la DM la albumina supone la mayor parte de las proteinas de la orina. La asociacion de albuminuria/proteinuria y descenso del FG implican el incremento de la morbilidad y la mortalidad y una peor evolucion del dano renal [39].

Para el diagnostico y la monitorizacion de la enfermedad renal en la DM, tanto el grupo de trabajo de las guias K-DOQI en la ND [38] [39] [40] como las guias de la American Diabetes Association (ADA) [39] recomiendan la realizacion del cociente albumina/creatinina en una muestra de orina aislada y una determinacion de creatinina serica para la estimacion del FG (ambas al menos una vez al ano). Segun el resultado se estableceran los estadios de la enfermedad renal en la DM.

### **Albuminuria Diagnostico de la albuminuria**

Aunque el valor de excrecion urinaria de albumina (EUA) considerado como normal es de hasta 30 mg/g, la eliminacion de albumina en la orina es una variable continua ya desde valores tan bajos como 10 mg/g, y se ha asociado a un incremento en el riesgo renal y cardiovascular [19]. Por ello, el termino «albuminuria» debe reemplazarse por el de «excrecion urinaria de albumina». Algunas sociedades cientificas han propuesto unos limites normales de EUA segun el sexo. Las guias K/DOQI [41] y ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) [42] han propuesto unos valores de 17 mg/g y 22 mg/g para varones, y 25 mg/g y 31 mg/g para mujeres, respectivamente. Las guias de la ADA siguen manteniendo el nivel considerado como albuminuria o microalbuminuria (segun la terminologia usada por ellos) en 30 mg/g [43], por lo que creemos que desde el punto de vista practico se debe mantener dicho criterio.

### **Metodos de determinacion de la albuminuria Cociente albúmina/creatinina**

Es el metodo de eleccion en la ND [44]. Se recomienda la utilizacion del cociente albumina/creatinina en lugar de concentracion de albumina en orina. Como la excrecion de creatinina es constante a lo largo de las 24 horas, la utilizacion de un cociente en lugar de una concentracion evita los errores derivados de una mayor o menor concentracion de la orina, ademas de presentar una menor variabilidad intraindividual con el cociente (Tabla 2). Algunos autores han utilizado la determinacion del cociente proteina/creatinina en lugar de albumina/ creatinina. Como la albumina forma parte de la mayoria de las proteinas en orina de la ND, presenta menor variabilidad que la deteccion de proteinuria; la mayoria de estudios que han analizado su influencia pronostica se han realizado con el cociente albumina/creatinina y se prefiere su utilizacion en la ND. Por ello, se define «albuminuria» como la EUA mayor de 30 mg/g en una muestra aislada de orina o 30 mg/24 horas, equivalente a 20 mg/min en una orina recogida en un periodo determinado de tiempo. Indica ND incipiente. Cuando la cifra es mayor de 300 mg/g en una muestra aislada o de 300 mg/dia en

orina de 24 horas, se denomina «macroalbuminuria» o «proteinuria », e indica nefropatía establecida.

### **Test semicuantitativos (tiras reactivas: Micral-Test® y Clinitek®)**

Presentan una sensibilidad y una especificidad alrededor del 80-97% y del 33-80%, respectivamente, por lo que no se recomiendan, dada la baja especificidad y la alta tasa de falsos positivos y negativos.

Recogida de orina de 24 horas

La determinación de albuminuria en orina de 24 horas se ha asociado a importantes errores derivados de la recogida incompleta de la orina; por ello, no se debe utilizar como cribado.

Factores que modifican la eliminación de la albuminuria.

### **Limitaciones**

Dada la variabilidad en la excreción de albuminuria, es necesario tener de dos a tres determinaciones positivas en un periodo de tres a seis meses para considerarla patológica [43]. Si la EUA mostrara valores superiores a 300 mg/g, es conveniente repetir la determinación, pero sin esperar tres meses.

La determinación de albuminuria puede estar influida por otras condiciones clínicas que pueden modificar sus valores. Algunas situaciones elevan la cifra de albuminuria detectada: ejercicio físico intenso, infección activa, fiebre, descompensación hiperglucémica o insuficiencia cardíaca. Otras situaciones producen elevaciones por «falsos positivos»: orina muy concentrada, hematuria o piuria (Tabla 2).

La precisión de la determinación del cociente albumina/creatinina disminuye si la excreción de creatinina es diferente del valor esperado (valor del denominador en el cociente). Ello debe considerarse en situaciones cercanas a los valores límite. Por ejemplo, la excreción de albuminuria mediante el cociente albumina/creatinina puede estar sobreestimada en un paciente con masa muscular disminuida. Por el contrario, en personas muy musculadas o en la raza negra (afroamericanos) puede estar infraestimada [44] (Tabla 2).

## **Estimación del filtrado glomerular**

La filtración glomerular es la suma de la filtración de cada una de las nefronas funcionantes, que son en total unos dos millones. La disminución del FG es indicativa de insuficiencia renal. El resultado se expresa como ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ya corregido por superficie corporal. La función renal se puede medir de varias formas. La creatinina, además de no ser un marcador precoz de deterioro renal, no es el mejor indicador de la función renal, ya que su concentración está influida por diversos factores, como la masa muscular, la raza, el sexo y el tipo de alimentación.

Por ello, para la estimación del FG se deben usar fórmulas derivadas de la creatinina, como MDRD [45] (Modification of Diet in Renal Disease), CKD-EPI [46] (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) o Cockcroft-Gault [47], esta última para el aclaramiento de creatinina estimado [48]. Estudios recientes muestran que en pacientes diabéticos la estimación del FG mediante las fórmulas de MDRD o CKD-EPI son más precisas que la utilización de la fórmula de Cockcroft-Gault [49]. No se recomienda la utilización de orina de 24 para el cribado, ya que esta da múltiples problemas de recogida adecuada, salvo en pacientes con pesos extremos (índice de masa corporal < 19 kg/m<sup>2</sup> o >

35 kg/m<sup>2</sup>) o con alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis) [48]. La estimación del FG establece la estadificación de la enfermedad renal crónica (Tabla 3).

Es recomendable que los laboratorios proporcionen automáticamente en las analíticas dichas fórmulas al conocer la edad y el sexo del paciente. En el caso de no disponer de dicho resultado, se puede realizar el cálculo a través de múltiples páginas web (por ejemplo, la de la Sociedad Española de Nefrología: [www.senefro.org](http://www.senefro.org)) o aplicaciones en smartphones.

## **Cribado de la nefropatía en la diabetes mellitus**

Dada la accesibilidad y el bajo coste de la realización de las dos pruebas para el diagnóstico de la ND (cociente albumina/creatinina y estimación del FG con fórmulas derivadas de la creatinina sérica), estas determinaciones deberían realizarse con una frecuencia mínima anual. En este sentido, las recomendaciones de la ADA [44], coincidiendo con recomendaciones de otras sociedades, sugiere en el cribado (Figura 1):

Realización anual del cociente albumina/creatinina en orina en diabéticos tipo 1 a partir de los cinco años del diagnóstico de la DM, y en los diabéticos tipo 2 desde el momento del diagnóstico.

Determinación anual, como mínimo de la creatinina sérica en todos los diabéticos, independientemente del grado de EUA. Estimación del FG a partir de la creatinina sérica para establecer el estadio de enfermedad renal crónica.

Las guías NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [50] hacen las mismas recomendaciones de cribado y sugieren su repetición en menos de tres meses en caso de EUA patológica. Insisten en descartar falsos positivos ante la determinación de albuminuria positiva (especialmente infección urinaria). Además, aportan unos criterios de sospecha de enfermedad renal diferente a la ND en casos de una EUA elevada y que asocien alguno de los siguientes criterios: ausencia de retinopatía significativa, PA muy elevada o resistente al tratamiento, cambio importante en la proteinuria en poco tiempo de evolución (por ejemplo, paso de EUA normal a proteinuria importante), presencia de hematuria significativa, deterioro rápido en el FG o presencia de enfermedad sistémica. En estos casos se deberá remitir al paciente a Nefrología [50].

La realización de dicho cribado en pacientes diabéticos ha mostrado mejorar las complicaciones de la DM, así como los costes derivados de ellas [51].

En determinadas situaciones se sugiere realizar tanto el cociente albumina/creatinina como la estimación del FG, además de la recomendación anual. Estas situaciones pueden ser la valoración de la respuesta antiproteinúrica al tratamiento o tras la introducción de fármacos que influyen en la hemodinámica glomerular (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, etc.) en pacientes con riesgo de desarrollar deterioro renal. Dado el bajo coste de estas pruebas y la importante información que aportan en estas anteriores situaciones, su realización o una mayor periodicidad puede basarse en el criterio clínico del médico, especialmente en pacientes en los que interese monitorización más frecuente debido a diversas causas, inicio de tratamiento o valoración de respuesta al mismo.



**Factores principales:**

- Hiperglucemia
- Hipertensión arterial
- Proteinuria
- Dislipemia
- Obesidad
- Tabaquismo

**Otros factores:**

- Edad
  - Susceptibilidad genética
  - Patrón *non dipper* en la diabetes mellitus tipo 1
  - Bajo nivel socioeconómico
- 

Tabla 1. Factores de progresión en la nefropatía diabética

**Cociente albúmina/creatinina** (de elección):

- Unidad de medida: mg/g de creatinina (cociente)
  - Al utilizar un cociente con la creatinina se evitan los errores derivados del estado de hidratación o variaciones del volumen de diuresis

**Muestras válidas:** preferible muestra aislada de primera orina de la mañana

**Variabilidad:** Son necesarias 2-3 determinaciones positivas en un período de 3-6 meses para considerarla como patológica

- **No se recomienda el uso de tiras reactivas y test diagnósticos semicuantitativos** (frecuentes falsos positivos, baja sensibilidad y especificidad; miden la concentración sin tener en cuenta el estado de hidratación)

**No utilizar en cribado la albuminuria en orina de 24 horas:**

- Importantes errores derivados de la recogida incompleta de la orina

**Situaciones que aumentan la albuminuria:**

- Ejercicio físico intenso, fiebre, infección, insuficiencia cardíaca, descompensación hiperglucémica

**Falsos positivos** (hematuria, piuria, orina muy concentrada)

**Menor precisión del cociente albúmina/creatinina en valores extremos de creatinina:**

- Sobreestima en masa muscular disminuida (denominador ↓)
  - Infraestima en personas musculadas (denominador ↑)
- 

Tabla 2. Albuminuria en la nefropatía diabética. Recomendaciones para su valoración

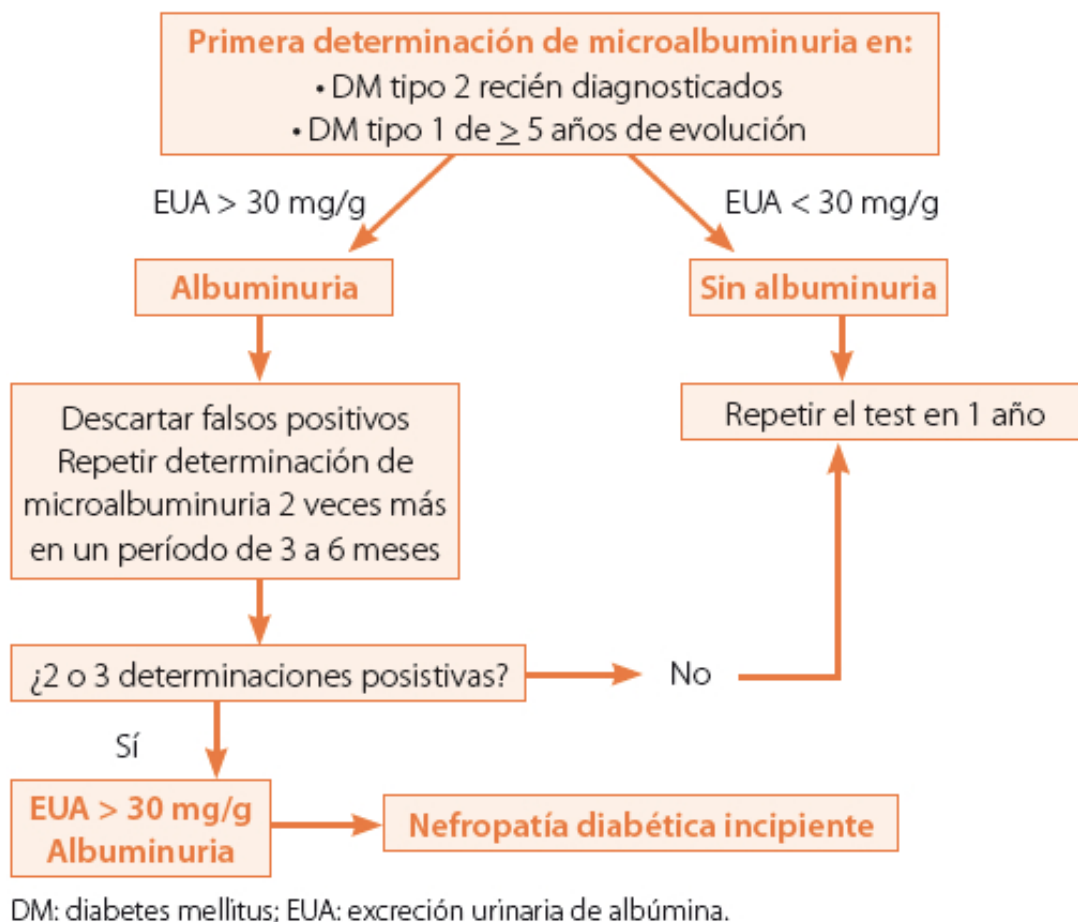
Estadio	Descripción	FGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Lesión renal persistente <sup>a</sup> con FGe normal o ↑	> 90
2	Lesión renal persistente <sup>a</sup> con ↓ ligera de la FGe	60-89
3	↓ moderada de la FGe	30-59
4	↓ importante de la FGe	15-29
5	Insuficiencia renal terminal o en diálisis	< 15 o diálisis

FGe: filtrado glomerular estimado.

<sup>a</sup> Definición de lesión renal según la National Kidney Foundation: «Anomalías histopatológicas o marcadores de lesión renal, incluidas alteraciones analíticas en sangre y orina o pruebas de diagnóstico por la imagen»<sup>52</sup>.

---

Tabla 3. Estadios de la enfermedad renal crónica



**Figura 1. Cribado de albuminuria en pacientes con diabetes mellitus**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86. [Pubmed]
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28:103-17. [Pubmed]
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352:837-53. [Pubmed]
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al.; on behalf of 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. [Pubmed]

5. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood glucose control on later complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341:1306. [Pubmed]
6. Fioretto P, Steffes MV, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75. [Pubmed]
7. Garcia Vallejo O, Lozano JV, Vegazo O, Jimenez Jimenez FJ, Llisterri Caro, JL, Redon J. Control de la presión arterial en pacientes diabéticos en Atención Primaria. Estudio DIAPA. *Med Clin (Barc)* 2003;120:529-34. [Pubmed]
8. Marshall SM. Recent advances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J* 2004;80:624-33. [Pubmed]
9. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease study Group. *N Engl J Med* 1994;330:884-7. [Pubmed]
10. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412. [Pubmed]
11. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170-9. [Pubmed]
12. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997;51:2-15. [Pubmed]
13. Hirschberg R, Wang S. Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:43. [Pubmed]
14. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:288-96. [Pubmed]
15. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9. [Pubmed]
16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60. [Pubmed]
17. Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al.; on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21. [Pubmed]
18. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH 1. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-20. [Pubmed]
19. Levey A, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2011;14;379:165-8. [Pubmed]
20. Schmieder RE, Mann JFE, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al.; on behalf of the ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1353-64. [Pubmed]
21. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2084-91. [Pubmed]

22. Manttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995;26:670-5.
23. Rosario RF, Prabhakar S. Lipids and diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2006;6:455-62. [Pubmed]
24. Amann K, Benz K. Statins-beyond lipids in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:407-10. [Pubmed]
25. Dengel DR, Goldber AP, Mayuga RS, Kairis GM, Weir MR. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction and renal injury. *Hypertension* 1996;28:127-32. [Pubmed]
26. Wolf G, Hamman A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Zyyadeh FN, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- $\beta$  expression in renal glomerular endothelial cells. Potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56:860-72. [Pubmed]
27. Duran-Perez EG, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Campos-Barrera E, Munoz-Hernandez L, Gomez-Perez FJ. Treatment of metabolic syndrome slows progression of diabetic nephropathy. *Metab Syndr Relat Disord* 2011;9:483-9. [Pubmed]
28. Cignarelli M, Lamacchia O, Di Paolo S, Gesualdo L. Cigarette smoking and kidney dysfunction in diabetes mellitus. *J Nephrol* 2008;21:180-9. [Pubmed]
29. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Effect of low-protein diets on kidney function, albuminuria, and risk factors. *Am J Kidney Dis* 2007;49 (Suppl 2):S96-100.
30. Navaneethan SD, Kirwan JP, Arrigain S, Schreiber MJ, Sehgal AR, Schold JD. Overweight, obesity and intentional weight loss in chronic kidney disease: NHANES 1999-2006. *Int J Obes (Lond)* 2012. doi: 10.1038/ijo.2012.7. [Epub ahead of print]. [Pubmed]
31. Jeffers BW, Estacio RO, Raynolds MV, Schrier RW. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997;52:473-7. [Pubmed]
32. Pettersson-Fernholm K, Frojdo S, Fagerudd J, Thomas MC, Forsblom C, Wessman M, et al. The AT2 gene may have a gender-specific effect on kidney function and pulse pressure in type I diabetic patients. *Kidney Int* 2006;69:1880-4. [Pubmed]
33. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797-805. [Pubmed]
34. Knudsen ST, Laugesen E, Hansen KW, Bek T, Mogensen CE, Poulsen PL. Ambulatory pulse pressure, decreased nocturnal blood pressure reduction and progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2009;52:698-704. [Pubmed]
35. Wolf G, Busch M, Muller N, Muller U. Association between socioeconomic status and renal function in a population of German patients with diabetic nephropathy treated at a tertiary centre. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:4017-23. [Pubmed]
36. Maceira B, Garcia S, Miquel R, Montoya A, Bielsa A, Jimenez A, et al. Estudio epidemiologico sobre la elevada prevalencia de la nefropatia diabetica en Canarias. *Nefrologia* 2004;29 (Supl 1):S77-8.
37. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and 2 diabetes. *J Intern Med* 2003;254:45-66. [Pubmed]

38. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6. [Pubmed]
  39. Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJ, Wetzels JF, De Zeeuw D, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2582-90. [Pubmed]
  40. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49 (Suppl 2):S12-154. [Pubmed]
  41. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266. [Pubmed]
  42. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87. [Pubmed]
  43. Standards of Medical Care in Diabetes. Clinical Practice Recommendations. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2012;35 (Suppl 1):S11-63. [Pubmed]
  44. Mattix HJ, Hsu Cy C, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1034-9. [Pubmed]
  45. 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;130:461-70. [Pubmed]
  46. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12. [Pubmed]
  47. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41. [Pubmed]
  48. Gorriz JL, Beltran S. Valoracion de la afectacion renal, disfuncion renal aguda e hiperpotasemia por farmacos usados en cardiologia y nefrotoxicidad por contrastes. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:1182-92. [Pubmed]
  49. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or Modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care* 2005;28:838-43. [Pubmed]
  50. NICE clinical guideline 66, May 2008. Accesible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66NICEGuideline.pdf>. Fecha de la ultima consulta: marzo de 2012.
  51. Palmer A, Valentine WJ, Chen R, Mehin N, Gabriel S, Bregman B, et al. A health economic analysis of screening and optimal treatment of nephropathy in patients with type 2 diabetes and hypertension in the USA. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1216-23. [Pubmed]
  52. Chronic kidney disease guidelines. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (Suppl 1):S17-31.
-