

Microalbuminuria como elemento de predicción de nefropatía y riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos

Javiera Mardones S.^{1a} y Pilar Durruty A.^{2b}

Microalbuminuria as predictor of nephropathy and cardiovascular risk factor among diabetic patients

Microalbuminuria, defined as urinary excretion of albumin in the range of 30-300 mg/g creatinine, affects 20-30% of the type 2 diabetic (DM2) patients and 30-40% of type 1 diabetic (DM1) patients who, without intervention, progress to macroalbuminuria at rates of 5 and 7.5% per year, respectively. Hyperglycemia, by activating different metabolic pathways and the renin-angiotensin-aldosterone system, determines an increase in reactive oxygen species (ROS) which finally causes endothelial dysfunction. Albuminuria reflects a generalized endothelial dysfunction, that is related to cardiovascular disease in diabetic patients. Therefore, microalbuminuria becomes a predictor of renal damage, a coronary risk factor and a predictor of cardiovascular diseases. Several studies have demonstrated that progression of albuminuria can be prevented in normotensive and hypertensive DM1 and DM2 patients with the use of an inhibitor of angiotensin converting enzyme II or an antagonist of the angiotensin II receptor. These measures also provide cardiovascular protection in diabetic patients, an effect that is independent of the hypotensive action of the drug. In microalbuminuric diabetic patients, treatment should be oriented to diminish or avoid progression of microalbuminuria, and to maintain blood pressure, glucose and lipids within the recommended limits to avoid vascular and renal damage.

Key words: Microalbuminuria, endothelial dysfunction, predictor.

^{1a}Interna VI año Medicina, Sede Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
^{2b}Bioquímico. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Correspondencia a:
Dra. Pilar Durruty A.
Sección Diabetes, Hospital San Juan de Dios
Chacabuco 419
Fono: 6817414
Fax: 6817414
E-mail: padurrutya@yahoo.es

Recibido: 09 de Abril de 2010
Aceptado: 10 de Junio de 2010

La prevalencia de microalbuminuria (MI), definida como la excreción urinaria de albúmina (EUA) entre 30 y 300 mg/d, es alta en pacientes diabéticos; en DM2 se estima en 20-30%, y, sin mediar intervención, cada año el 5% progresa a macroalbuminuria (MA); en DM1 estas cifras se elevan a 30-40% y 7,5%, respectivamente.

El riesgo relativo de morbi-mortalidad cardiovascular es mayor en los microalbuminúricos, tanto diabéticos como hipertensos, que en la población general. En el estudio danés WHO MONICA, en un seguimiento a 10 años, la sobrevida fue un 6% menor en los microalbuminúricos *versus* los normoalbuminúricos.

Se ha encontrado que la EUA entre 30-100 mg/d aumenta progresivamente el riesgo de desarrollar microalbuminuria franca (RR=12,4) y de presentar complicaciones cardiovasculares (RR=10,0)¹.

Microalbuminuria y riesgo aumentado de nefropatía diabética (ND) y de enfermedad cardiovascular (ECV)

Mogensen en 1987 señaló que el 80% de los DM1 microalbuminúricos progresan a proteinuria clínica en 10 años de seguimiento. En los DM2 hipertensos y normotensos, la MI se asocia con disminución de la filtración glomerular, en periodos cortos de observación.

Existe evidencia de la fuerte asociación entre MA o proteinuria y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). Los pacientes DM1 y DM2 microalbuminúricos están en mayor riesgo de desarrollar MA, y cuando esto ocurre, la probabilidad de presentar ERC es muy alta.

Hasta ahora no está aclarada la relación entre MI y el aumento de morbi-mortalidad cardiovascular, precisando-

Artículo de Revisión

se más estudios que expliquen esta asociación. Mogensen (1984) informa que en DM2 la presencia de MI se asocia con aumento de la mortalidad por causa cardiovascular, aún antes que presenten ERC.

En 1996, en DM2 microalbuminúricos, Mujica y cols, encontraron una mayor frecuencia de alteraciones electrocardiográficas y de la ergometría en comparación con los normoalbuminúricos, igualados en frecuencia de hipertensión arterial².

La evidencia epidemiológica indica que la albuminuria es predictiva de un aumento de morbilidad y mortalidad cardiovascular independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular (proteinuria, hipertensión, diabetes); hay una relación directa entre la excreción de albúmina e infarto al miocardio o accidente vascular encefálico. Se ha demostrado que la MI es un poderoso predictor de estos hechos y de mortalidad, en pacientes diabéticos y no diabéticos³. El estudio HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators) realizado en 9.541 individuos mayores de 55 años, con historia de enfermedad cardiovascular o diabetes y con al menos un factor de riesgo cardiovascular encontró que la MI aumenta el riesgo de sucesos cardiovasculares mayores, con un riesgo relativo de 1,83 en general y de 1,97 en los DM2 y DM1.

Los mecanismos que relacionan la MI con los sucesos cardiovasculares aún son desconocidos; sin embargo, se ha establecido que los factores aterogénicos como hipertensión, dislipidemia y aumento de la trombogénesis se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes microalbuminúricos.

Durruty y cols, observaron en DM2 que el 50% de los microalbuminúricos eran hipertensos vs el 23% de los normoalbuminúricos ($p < 0,05$). Al estudiar los perfiles lipídicos de pacientes DM2 coronarios y no coronarios, normo y microalbuminúricos, se encontró que los micro-coronarios tenían niveles significativamente más altos de triglicéridos, beta lipoproteínas, prebetalipoproteína, apolipoproteína B y lipoproteína (a); a su vez, eran más bajos los de apolipoproteína A y alfa lipoproteínas; concluyeron que en estos pacientes la MI estaba asociada a perfil aterogénico y cardiopatía coronaria⁴.

Mecanismos patológicos de la albuminuria (Figura 1)

La hiperglicemia es el factor inicial más importante en la patogénesis de las complicaciones de la diabetes, incluida la MI. En pacientes diabéticos se ha descrito muy bien la asociación de la MI con la ND y la ECV, pero no así el mecanismo subyacente. Se ha propuesto un proceso fisiopatológico común que incluye disfunción endotelial generalizada, inflamación crónica de bajo grado⁵ y/o anormalidades del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Con estas observaciones se planteó en 1989 la "Hipótesis del Steno", según la cual, la relación entre MI y disfunción endotelial generalizada, sería por alteración en la regulación de una

serie de enzimas encargadas del metabolismo de la matriz extracelular⁶.

Existen condiciones asociadas a daño endotelial que predisponen a los individuos a presentar MI tanto en la población general como en la diabética.

La MI puede ser detectada en pacientes no diabéticos y normotensos con ECV, en individuos del sexo masculino y en mujeres en terapia de reemplazo hormonal⁷. En estos casos, la MI puede ser el resultado de una disfunción endotelial, además que puede existir daño en otros componentes de la pared del vaso, en la matriz extracelular o en la membrana basal.

En DM1 la MI se asocia estrechamente con microangiopatía en otros lugares (ej. retinopatía diabética), relación que es menos evidente en DM2⁸. La tasa de eliminación de albúmina se correlaciona con disfunción endotelial en DM1 y DM2. Los marcadores crónicos de inflamación, como la Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRu) también se correlacionan con los niveles de MI en la población diabética¹⁰.

Existe evidencia de que la disfunción endotelial precede a la MI, ya que algunos marcadores de disfunción endotelial, tales como el factor de von Willebrand y la tasa de escape transcilar de albúmina, están presentes y elevados antes de la aparición de MI en DM1¹¹. Lo anterior es más difícil de definir en paciente DM2, ya que existen asociados otros factores de riesgo de ECV.

La disfunción endotelial explicaría la relación existente entre MI y ECV en pacientes diabéticos. Si el endotelio sistémico está dañado, es probable que el endotelio glomerular también lo esté, ya que se encuentra expuesto al mismo medio hiperglicémico. Para entender cómo la disfunción del endotelio glomerular lleva a MI es necesario comprender la estructura y funcionamiento de la Barrera de Filtración Glomerular (GFB).

La GFB esta compuesta por tres capas: endotelio glomerular y su glicocálix, membrana basal glomerular (GBM) y epitelio glomerular (podocitos).

Endotelio glomerular. Es fenestrado y está cubierto por glicocálix tanto en los dominios fenestrados como en los no fenestrados. El glicocálix es una capa compuesta por glicoproteínas y proteoglicanos como el heparán sulfato (HSPG), de carga negativa, que le confiere las características de negatividad. La extracción del glicocálix aumenta la permeabilidad vascular a proteínas, evidenciando que su presencia e integridad impide el paso de macromoléculas¹² tanto en capilares sistémicos como glomerulares, de manera que el endotelio glomerular contribuye significativamente a formar la barrera a macromoléculas¹³. Usando técnica de microscopía electrónica ha sido demostrado que las especies reactivas de oxígeno (ROS) alteran el glicocálix, causando gran proteinuria sin una alteración estructural identificable en la GFB¹⁴.

Membrana basal glomerular. Es una red de laminillas y colágeno asociada a HPSG. También contribuye a la barrera de filtración.

Artículo de Revisión

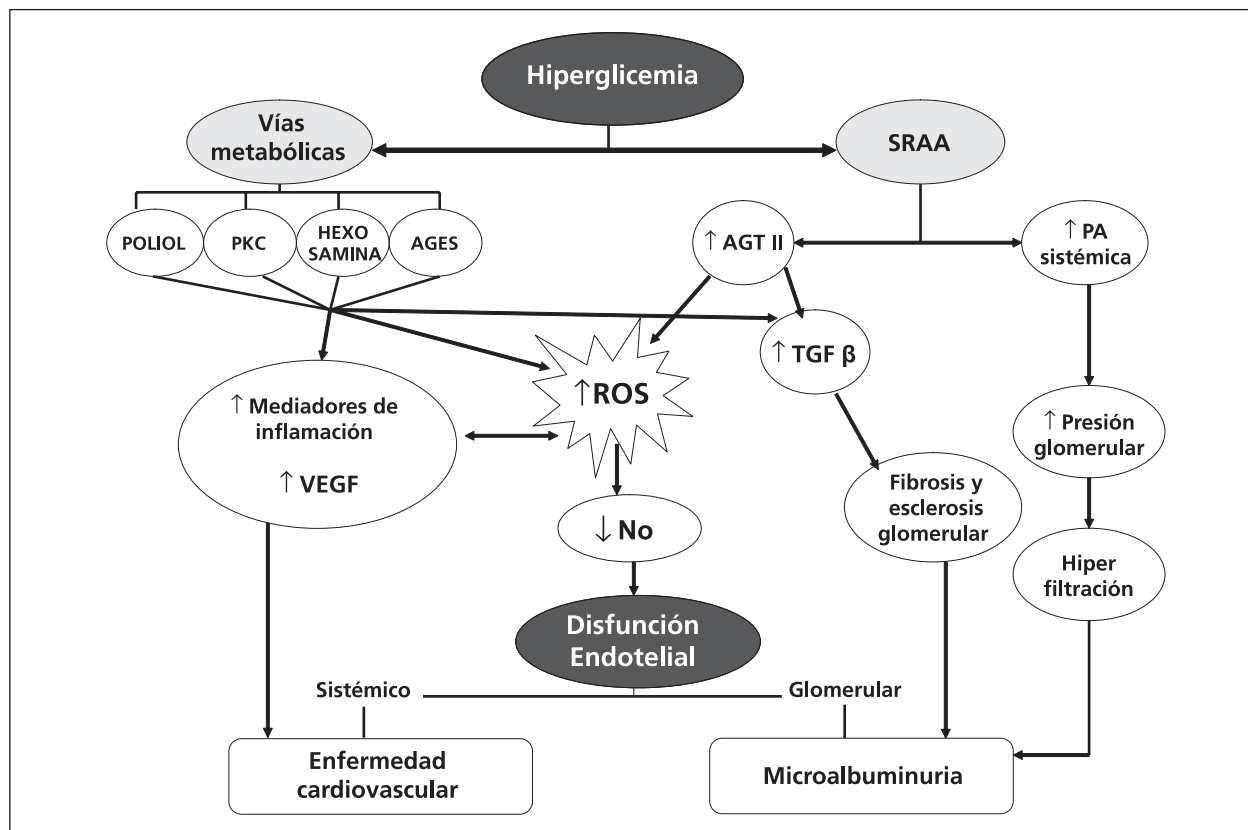


Figura 1. Mecanismos patogénicos de la albuminuria. SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona), PKC (proteína quinasa C), AGEs (productos de glicosilación avanzada), AGT II (angiotensina II), PA (presión arterial), TGFβ (factor de crecimiento transformante), ROS (especies reactivas de oxígeno), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), NO (óxido nítrico).

Epitelio glomerular. Los podocitos extienden su citoplasma en estructuras pedicelares que se interdigitan y forman los diafragmas de hendidura. Esta estructura molecular sería la capa más restrictiva de la GFB al paso de agua y moléculas. Así lo demuestra el efecto de mutaciones en proteínas específicas de los podocitos, como la nefrina, cuya alteración resulta en un Síndrome Nefrótico Congénito¹⁵.

Una vez que la microalbuminuria aparece, se producen cambios característicos en la estructura glomerular, aunque heterogéneos. Se describen inicialmente aumento en el tamaño del glomérulo, engrosamiento de GBM, expansión mesangial y eliminación de los podocitos.

La expansión mesangial y la multiplicación de capilares producto de la angiogénesis producen aumento del glomérulo. En relación con el glicocáliz, los individuos DM1 tienen una disminución del volumen sistémico de glicocáliz que se correlaciona con la MI y con episodios de hiperglicemia aguda¹⁶. Los cambios en la GBM o en los podocitos no se correlacionan con MI en diabetes. Se ha demostrado que el incremento en el flujo de albúmina por el glomérulo en DM es debido a un defecto en la selectividad de carga molecular

y no de tamaño, al menos inicialmente, lo que es consistente con un daño en el glicocáliz¹⁷. Los cambios en la estructura glomerular son menos marcados en DM2.

Se ha explicado cómo se afecta el endotelio glomerular en la MI, pero es necesario comprender cómo la hiperglicemia produce esta alteración. La hiperglicemia ejerce sus efectos adversos a través de la activación de las siguientes vías: productos de glicosilación avanzada (AGEs), polioli, proteína quinasa C (PKC) y hexosamina, los que generan alteraciones en una serie de efectores intracelulares.

Existen algunos intermediarios para los cuales se ha identificado un rol en la producción de MI como son las ROS, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), sistema hormona de crecimiento (HG)/ factor de crecimiento insulino-simil (IGF) y citoquinas proinflamatorias. El factor transformante de crecimiento beta (TGFβ), mediador pro fibrótico, tiene un rol en la progresión de ND, no en el mecanismo de producción de MI¹⁸.

Se ha propuesto al estrés oxidativo como el mecanismo unificador mediante el cual las cuatro vías, dependientes de la hiperglicemia, ejercen su efecto celular.

Artículo de Revisión

ROS. Aumentan en respuesta a la hiperglicemia, por sobreproducción en la cadena de transporte de electrones de la mitocondria. En situaciones normales la enzima superóxido dismutasa endógena es capaz de neutralizar el exceso de ROS, pero se ve sobrecargada en los episodios de hiperglicemia. La normalización de la producción de ROS bloquea las cuatro vías efectoras. Además, los ROS ejercen efectos celulares directos como disminución de la producción glomerular de HSPG, disrupción del glicocáliz endotelial y activación del factor de necrosis kappa beta (NFκB), que es un regulador de inflamación. En modelos no-diabéticos, *in vivo* e *in vitro*, un mimético de la enzima superóxido dismutasa disminuye el aumento de la permeabilidad glomerular¹⁹. La sobreexpresión transgénica de la enzima atenúa la injuria renal produciendo disminución en la tasa de eliminación de albúmina²⁰.

VEGF. Es un factor de angiogénesis y permeabilidad endotelial. En el glomérulo es producido por los podocitos y se cree mantiene las fenestraciones endoteliales. Tanto en modelos animales como humanos de DM1 existe evidencia de que los niveles séricos de VEGF están relacionados con hiperglicemia y MI. Asimismo, su inhibición disminuye la EUA^{21,22}. VEGF tiene la potencialidad de alterar las características de permeabilidad del endotelio, existiendo evidencia que tanto la sobreproducción como la disminución de VEGF por los podocitos resulta en anormalidades glomerulares, incluyendo proteinuria²³.

Sistema GH/IGF. Se pueden detectar alteraciones en el sistema GH/IGF en diabetes experimental, lo que se asocia a hipertrofia glomerular y microalbuminuria. Análogos de somatostatina atenúan el aumento de IGF-1 y por lo tanto la hipertrofia renal y disminuyen la tasa de eliminación de albúmina²⁴. En DM1, los niveles séricos de GH y los niveles urinarios de IGF-1 se encuentran elevados y se correlacionan con MI. Pese a lo anterior, no está claro el rol a nivel estructural.

TNFα. Es una citoquina proinflamatoria con diversas acciones, entre ellas aumenta la producción de Interleukina-6 (IL-6), que regula la PCRU, incrementa la permeabilidad endotelial y altera directamente el glicocáliz²⁵. TNFα, IL-6 y PCRU se encuentran elevadas en DM1 y DM2. Los niveles de IL-6 se correlacionan con albuminuria y los de PCRU con ECV^{26,27}.

El aumento de células grasas en la obesidad se ha relacionado con un estado proinflamatorio generalizado, ya que los niveles de TNFα, IL-6 y adipocitoquinas (con excepción de adiponectina) se encuentran elevados. Leptina (un tipo de adipocitoquina) induce permeabilidad vascular y trabaja sinérgicamente con VEGF para estimular la angiogénesis; además, sus niveles séricos se correlacionan con ND²⁸.

SRAA. La relación de DM con HTA, retinopatía, nefropatía y enfermedad cardiovascular, ha involucrado al SRAA

en la iniciación y progresión de estos desórdenes. Se ha demostrado que los inhibidores del SRAA reducen significativamente la incidencia de las complicaciones vasculares de la DM. El SRAA favorece la disfunción endotelial por diferentes vías, entre ellas, aumentando el estrés oxidativo y manifestando actividad proliferativa y protrombótica²⁹. Más específicamente, estimula la producción de radicales superóxido, TGF-β, endotelina y factor inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1) que finalmente interfiere con la función del óxido nítrico (NO)³⁰. Por otro lado, estudios recientes han mostrado una interacción entre SRAA y las vías de señalización de la insulina, compartiendo una serie de mediadores río abajo e intercomunicándose en distintos niveles. La unión de insulina a su receptor activa una cascada de interacciones moleculares, activando la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), promoviendo la translocación de los receptores de glucosa GLUT-4 a la membrana para facilitar la entrada de glucosa a la célula. A su vez, mediante esta vía, la insulina en el endotelio estimula la fosforilación de la óxido nítrico sintetasa (NOs) lo que promueve la síntesis de NO y por consiguiente, produce vasodilatación aumentando la llegada de glucosa a las células³¹. Se ha visto que la angiotensina II, mediante la unión al receptor de angiotensina 1 (AT1), tiene un efecto inhibitorio en la señalización insulínica vía PI3K inhibiendo la captación de glucosa, produciendo un estado de resistencia a insulina, así como disminuyendo la producción de NO³². La inhibición de angiotensina II, tanto por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como por antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), aumenta la entrada de glucosa a la célula y mejora la vasodilatación mediada por NO.

La insulina puede activar la vía de la proteína quinasa activadora de mitosis (MAPK) promoviendo crecimiento celular, trombosis e inflamación. En estados de resistencia a insulina tales como DM e HTA, la sobreactivación del SRAA estimularía esta vía promoviendo las acciones antes mencionadas, llevando a complicaciones cardiovasculares³³. Además, angiotensina II ejerce cambios hemodinámicos, ya que aumenta la presión sistémica y por tanto, la del capilar glomerular, lo que conlleva hiperfiltración y posterior proteinuria.

Genética y complicaciones crónicas. Las complicaciones crónicas se producen en los pacientes diabéticos genéticamente susceptibles, donde serían múltiples los genes posiblemente afectados por polimorfismos. Se ha buscado con SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) la asociación con enzima convertidora de angiotensina II (ECA), IL-6, TGF-β, VEGF y enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOs), sin embargo, ninguna ha sido validada. Se ha estudiado el SNP (AAT a AGT) de la nefrina, que cambia asparragina por serina; aunque la expresión de nefrina está disminuida en los nefrópatas, y en población chilena existe el polimorfismo, no se encontró asociación con ND, ni con su progresión³⁴. En las investigaciones GWA (Genome Wide Association Studies) se ha encontrado que las regiones cromosomales relaciona-

Artículo de Revisión

das con ND son: 7, 10, 14 y 18. En la región 7 se encuentra el gen de los AGE, de su receptor y de la eNOS.

Varios estudios han demostrado que la diabetes y la hipertensión son importantes factores de riesgo para desarrollar lesión cardiovascular y renal. La coexistencia de hipertensión y diabetes aumenta el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares; también han sido ampliamente estudiados los efectos del control de la presión arterial.

La asociación de diabetes con hipertensión arterial parece ejercer un efecto sinérgico en el desarrollo de la enfermedad coronaria, pues la hipertensión coexistente está asociada a la duplicación de las tasas de microalbuminuria, hipertrofia de ventrículo izquierdo, señales electrocardiográficas de infarto del miocardio e historia previa de otros sucesos cardiovasculares que pueden ocurrir incluso al momento del diagnóstico inicial de diabetes.

Tratamiento de la albuminuria. La detección de MI proporciona la posibilidad de evitar la progresión del daño renal, ya que es una señal temprana de nefropatía diabética. El grado de albuminuria se relaciona directamente con el avance del deterioro renal. Además, el hecho que la MI podría servir como marcador de daño orgánico cardiovascular subclínico y que la elevación leve o moderada de la creatinina se asocia con un riesgo aumentado de ECV o muerte y con la disminución de la filtración glomerular, hacen necesario considerar medidas terapéuticas antiproteínúricas y antihipertensivas.

Se ha demostrado que la reducción de la albuminuria, en pacientes DM1 y DM2, normotensos e hipertensos, por inhibición del SRAA por los IECA y los ARAII, protege del daño renal y de ECV.

DM1. Los estudios y sus citas se presentan en la Tabla 1. En DM1 microalbuminúricos normotensos se observó que 5 mg/d de enalapril disminuyen la EUA un 35-45%; el 18% de los normotensos con placebo elevaron la albuminuria al rango 30-300 mg/d, en el año de seguimiento; con el objeto de eliminar el factor individual, en un diseño cruzado, Durruty y cols, demostraron que la efectividad del IECA era

independiente del control metabólico y de la presión arterial. En 1994 Viberti y cols, en el estudio importante del "European Microalbuminuria Captopril Study Group" publicaron que el captopril redujo a los dos años en un 50% la MI y la presión arterial en forma significativa. Ravid, en un seguimiento a 5 años mostró que los tratados con IECA no tuvieron incremento en la MA, mientras que el grupo con placebo desarrolló proteinuria clínica. En 73 DM1 microalbuminúricos tratados con IECA, a 5 años, se redujo o retardó el daño glomerular estructural.

El estudio de Lewis en 1993 (Diabetic Nephropathy Study) encuentra en diabéticos nefrópatas que el captopril reduce no sólo la progresión a insuficiencia renal o muerte, sino que también disminuye la MI, independiente del efecto sobre la presión sistémica.

DM2. En varios estudios (Tabla 2) se encuentra que la intervención inhibiendo el SRAA disminuye la albuminuria y preserva la función renal. En 1996, Durruty y cols³⁵, demostraron, en un seguimiento a 18 meses en que en DM2 microalbuminúricos normotensos el enalapril 10 mg/d redujo los niveles de albuminuria en un 65%, logrando la normalización en un 20%; en los hipertensos la efectividad del enalapril fue superior al acebutolol. En esta experiencia, el éxito en frenar o incluso revertir la EUA fue mayor cuando se encuentra en los rangos inferiores (30-100 mg/24 h). Ravid en Israel (1996) demostró que el uso de IECA en DM2, en 7 años de seguimiento, puede prevenir la progresión de la microalbuminuria en pacientes normotensos e hipertensos. En el estudio MARVAL (The Microalbuminuria Reduction with Valsartan), la EUA se redujo en un 44% al tratarse con 80 mg/d de valsartan, durante 6 meses.

Aunque el bloqueo del SRAA es claramente benéfico en disminuir la albuminuria y mejorar los "outcomes", la dosis óptima de IECA y ARAII no se ha establecido. En el estudio IRMA-2 (The Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria), dosis mayores de irbesartan (300 mg/d) eran más efectivas en los resultados renales independiente de los cambios en la presión arterial y aunque ésta

Tabla 1. Protección renal con tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos tipo 1 con microalbuminuria

Estudio	Pacientes	Fármaco y duración	Resultados
Durruty P y cols. Rev Med Chile 1990; 118: 1319-25	DM1 Normotensos n = 20	IECA Enalapril 1 año	EUA ↓ 35-45%
Viberti GC, et al. JAMA 1994; 271: 275-9 European Microalbuminuria Captopril Study Group	DM1 Normotensos n = 92	IECA Captopril 2 años	↓ Riesgo de ND 32% vs 10% p < 0,001
Ahmad J, et al. Diab Res Clin Pract 2003; 60: 131-8 Muslin University India	DM1 Normotensos n = 590	IECA Enalapril 5 años	Menor daño glomerular

EUA: eliminación urinaria de albúmina, ND: nefropatía diabética.

Artículo de Revisión

Tabla 2. Protección renal con tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria

Estudio	Pacientes	Fármaco y duración	Resultados
Durruty P, y cols. Rev Med Chile 1996; 124: 1036-1044 Proyecto Fondecyt 853/92	DM2 Normotensos n = 58	IECA Enalapril 18 meses	↓ 65% de Albuminuria
Ravid M, et al. Arch Intern Med 1996; 156: 186-189	DM2 Normotensos Hipertensos n = 94	IECA Enalapril 7 años	Prevenir progresión de EUA
Viberti G, et al. Circulation 2002; 106: 672-678 Estudio MARVAL	DM2 Normotensos Hipertensos n = 332	ARA II Valsartán 24 semanas	↓ 56% EUA Independiente de Presión Arterial
Andersen S, et al Diabetes Care 2003; 26:3296-3302 Estudio IRMA 2	DM2 Hipertensos n = 590	ARAI Irbesartan 2 años	10% ND 150 mg/día 5% ND 300 mg/d

EUA: eliminación urinaria de albúmina, ND: nefropatía diabética.

alcance un nivel estabilizado. En los hipertensos, según Ros-sing 2005, el usar 900 mg/d, disminuye en un 15% adicional la microalbuminuria (comparado con 300 mg/d), sin cambios en la presión arterial. Sin embargo, la tolerabilidad del tratamiento con altas dosis a largo plazo debe ser establecido.

En el estudio RENAAL, pacientes tratados con losartan, la reducción de un 50% de la albuminuria en los primeros 6 meses, se asoció con un 50% de disminución del riesgo de insuficiencia renal. En el trabajo IDNT con irbesartan, la disminución del riesgo de 71% (medido como aumento al doble la creatinina), era independiente del efecto sobre la presión arterial; sin embargo, una significativa disminución de la función renal también ocurre, mayor a 1 ml/min/1,73m², causado por el envejecimiento según las guías National Kidney Foundation.

Un aumento de la supresión del SRRA, con mayor protección renal, estaría dado por el tratamiento combinado de un IECA con ARAII, en el estudio CALM (The Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria Study) en DM2 hipertensos, el bloqueo dual redujo ($p < 0,05$) la presión arterial y la albuminuria. También sería efectivo el adicionar un inhibidor de la aldosterona o un inhibidor de la renina, aunque no hay estudios que lo avalen.

Consideraciones finales. La determinación de MI en los pacientes diabéticos tendría una importancia clínica similar a la presión arterial y al perfil lipídico, en la pesquisa de enfermedad cardiovascular. La MI es expresión de daño renal y de disfunción endotelial vascular y predictor de la evolución de las complicaciones y de la mortalidad en pacientes diabéticos.

Las dos grandes razones que avalan la necesidad de detectar sistemáticamente la MI son: 1) es el marcador clíni-

co más temprano de la presencia de nefropatía asociada a diabetes, y 2) constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente y un marcador de mortalidad CV.

La presencia de MI persistente implicaría el inicio de un tratamiento farmacológico y una intervención más intensiva sobre los otros factores de riesgo cardiovascular.

En pacientes diabéticos la presencia de MA es la señal predictiva más importante de daño renal y cardiovascular; indicando daño vascular en el glomérulo y reflejando la enfermedad vascular de todo el organismo.

Los niveles aumentados de albúmina en la orina serían un “nuevo marcador” de riesgo cardiovascular y renal, independiente de los otros factores de riesgo; su disminución producida por las terapias es predictivo de protección de daño renal y vascular.

La identificación temprana y el manejo de los pacientes con MI es fundamental, ya que es más fácil de manejar que la proteinuria, porque la presión arterial suele ser más baja y la función renal está aún conservada.

En los pacientes diabéticos con diagnóstico de MI el tratamiento debe estar dirigido a disminuir la albuminuria o evitar que progrese, y además, a tomar las medidas necesarias para mantener la presión arterial, la glicemia y los lípidos en límites recomendados, para evitar complicaciones vasculares y renales a mediano y largo plazo. Es posible que el objetivo no se logre en todos los pacientes, habrá casos individuales “no respondedores”, pero en la mayoría de los pacientes diabéticos podrán prevenirse las complicaciones crónicas.

La MI permitiría identificar a aquellos DM1 y DM2 en mayor riesgo de desarrollar micro y macroangiopatía, por lo que deberán ser sometidos a un estricto control metabólico y a un eficaz tratamiento de la hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad.

Referencias

- Rachmani R, et al. 2000. Considerations about the threshold value of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. lesson from an 8-year follow up study of 599 patients. *Diabetes Res Clin Pract*; 49: 187-194.
- Mujica V, Durruty P, Pérez E, García de los Ríos M. 1996. Evaluación cardiovascular en diabéticos no insulino dependientes microalbuminúricos. *Bol Hosp S J de Dios*; 43: 14014-5.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. 2001. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*; 286: 421-426.
- Durruty P, Díaz J, Zanetti L, y cols. 1998. Microalbuminuria, alteraciones lipídicas y cardiopatía coronaria en diabéticos no insulino dependientes. *Rev Med Chile*; 126: 1425-1433.
- Stehouwer CD, Smulders YM. 2006. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 17: 2106-2111.
- Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. 1989. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 32: 219-226.
- Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. 2001. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 249:519-526.
- Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M, et al. 1998. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia* 41: 233-236.
- Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, et al. 1999. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 42: 351-357.
- Stehouwer CD, Fischer HR, van Kuijk AW, Polak BC, Donker AJ. 1995. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 44: 561-564.
- Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. 2002. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 51: 1157-1165.
- Huxley VH, Williams DA. 2000. Role of a glycocalyx on coronary arteriole permeability to proteins: evidence from enzyme treatments. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H1177-H1185.
- Ballerma BJ. 2007. Contribution of the endothelium to the glomerular permselectivity barrier in health and disease. *Nephron Physiol* 106: 19-25.
- Yoshioka T, Ichikawa I, Fogo A. 1991. Reactive oxygen metabolites cause massive, reversible proteinuria and glomerular sieving defect without apparent ultrastructural abnormality. *J Am Soc Nephrol* 2: 902-912.
- Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. 2003. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 83: 253-307.
- Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC, et al. 2008. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia. *Diabetologia* 51: 714-725.
- Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Vidal P, Norgaard K, Andreassen HB, Feldt-Rasmussen B. 1993. Size- and charge selectivity of glomerular filtration in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetologia* 36: 244-251.
- Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, et al. 2000. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 8015-8020.
- Duann P, Datta PK, Pan C, Blumberg JB, Sharma M, Lianos EA. 2006. Superoxide dismutase mimetic preserves the glomerular capillary permeability barrier to protein. *J Pharmacol Exp Ther* 316: 1249-1254.
- De Zeeuw D, Craven PA, Melhem MF, Salah EM. 2004. Attenuation of renal injury in db/db mice overexpressing superoxide dismutase: evidence for reduced superoxide-nitric oxide interaction. *Diabetes* 53: 762-768.
- de Vries AS, Tilton RG, Elger M, Stephan CC, Kriz W, Lameire NH. 2001. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 12: 993-1000.
- Chiarelli F, Spagnoli A, Basciani F, et al. 2000. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus: relation to glycaemic control and microvascular complications. *Diabet Med* 17: 650-656.
- Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. 2003. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 111: 707-716.
- Gronbaek H, Vogel I, Osterby R, Lancranjan I, Flyvbjerg A, Orskov H. 1998. Effect of octreotide, captopril or insulin on renal changes and UAE in long-term experimental diabetes. *Kidney Int* 53: 173-180.
- Friedl J, Puhlmann M, Bartlett DL, et al. 2002. Induction of permeability across endothelial cell monolayers by tumor necrosis factor (TNF) occurs via a tissue factor-dependent mechanism: relationship between the procoagulant and permeability effects of TNF. *Blood* 100: 1334-1339.
- Navarro JF, Milena FJ, Mora C, et al. 2005. Tumor necrosis factor- α gene expression in diabetic nephropathy: relationship with urinary albumin excretion and effect of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 68: S98-S102.
- Moriwaki Y, Yamamoto T, Shibutani Y, et al. 2003. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor- α in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy. *Metabolism* 52: 605-608.
- Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C, Thyberg J, Cao Y. 2001. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 6390-6395.
- Clark MA, Guillaume G, Pierre-Louis HC. 2008. Angiotensin II induces proliferation of cultured rat astrocytes through c-Jun N-terminal kinase. *Brain Res Bull* 75: 101-106.
- Rodríguez A, Fortuño A, Gómez-Ambrosi J, et al. 2007. The inhibitory effect of leptin on angiotensin II-induced vasoconstriction in vascular smooth muscle cells is mediated

Artículo de Revisión

- via a nitric oxide-dependent mechanism. *Endocrinology* 148: 324-331.
31. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. 1994. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 94: 1172-1179.
32. Folli F, Kahn CR, Hansen H, Bouchie JL, Feener EP. 1997. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels – A potential role for serine phosphorylation in insulin/angiotensin II crosstalk. *J Clin Invest* 100: 2158-2169.
33. Velloso LA, Folli F, Perego L, et al. 2006. The multi-faceted cross-talk between the insulin and angiotensin II signaling systems. *Diabetes Metab Res Rev* 22: 98-107.
34. González R, Tirado A, Rojas LA, Ossandon F, Alvo M, Wolff C, et al. 2009. Analysis of the putatively pathogenic intronic single nucleotide polymorphism rs#466452 of the nephrin gene in a pilot study of patients with diabetic nephropathy. *Biol Res* 42: 189-198.
35. Durruty P, Tapia JC, Ugarte C, Pérez E, Krause P, Soto N, García de los Ríos M. 1996. Urinary albumin excretion in non-insulin-dependent diabetic patients. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Rev Med Chile* 124 (9): 1036-1044.