

Microalbuminuria en diabetes tipo 2: signo de riesgo y oportunidad terapéutica

Microalbuminuria in type 2 diabetes: a risk sign and therapeutic opportunity

Autores: Enrique Majul, Diego Camps

Cátedra de Química III – Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba

Email: diecamps@gmail.com

Resumen

La Diabetes Mellitus es la causa más común de enfermedad renal terminal y uno de los mayores factores para desarrollar enfermedad cardiovascular. Cerca del 50% de los diabéticos tipo 2 desarrollarán microalbuminuria durante los primeros 10 años posteriores al diagnóstico de su enfermedad, y sin una intervención específica, un 20 al 40% progresarán a nefropatía y enfermedad renal terminal. La presencia de microalbuminuria es la señal predictiva más importante de daño renal y cardiovascular. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de los receptores de angiotensina II han mostrado efectos nefroprotectores, por lo que debemos considerarlos para mantener la tensión arterial en valores normales y atenuar la proteinuria.

Palabras clave: Diabetes; microalbuminuria; hipertensión; enfermedad renal terminal

Abstract

Diabetes Mellitus is the most common cause of end-stage renal disease and the major risk factor for cardiovascular disease. Near 50% of the diabetics type 2 will develop microalbuminuria during the first 10 years from the diagnosis of disease, and without a specific intervention, 20 to 40% will progress to nephropathy and ultimately end-stage renal disease. The presence of microalbuminuria is the most important predictive signal of renal and cardiovascular damage. The angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptors blockers have shown nephroprotectors properties, we must consider them to maintain arterial pressures in normal values and to aminorate the proteinuria.

Keywords: Diabetes; microalbuminuria; hipertensión; end-stage renal disease

Introducción

La Diabetes Mellitus no sólo es la causa más común de enfermedad renal terminal, sino uno de los mayores factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), al menos 150 millones de personas padecen diabetes en todo el mundo y dos tercios de ellas viven en países en desarrollo. Se ha estimado que el número de personas con diabetes en latinoamérica se incrementará en más de un 83% en los próximos 25 años (1).

Sin una intervención específica, de un 20 al 40% de los pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria progresarán a nefropatía y enfermedad renal terminal (2). La presencia de albúmina en orina es la señal predictiva más importante de daño renal y también cardiovascular (3). Por ello, la detección temprana y el manejo terapéutico adecuado son de gran importancia en la práctica clínica.

Marcador de riesgo cardiovascular

En los pacientes con diabetes tipo 2, la microalbuminuria es un signo precoz que indica un daño vascular en el glomérulo, que refleja la enfermedad vascular en todo el organismo. La evidencia epidemiológica indica que la albuminuria es predictiva de un aumento de morbilidad y mortalidad cardiovascular independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular (4). Hay una relación directa entre la excreción de proteínas e infarto de miocardio o

accidente vascular encefálico (5-7). Gerstein y cols (6) resaltaron que la microalbuminuria es un poderoso predictor de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente vascular encefálico y muerte) en pacientes diabéticos y no diabéticos.

El rol predictivo de la albuminuria en la población en general, en especial en aquellos con enfermedad coronaria, todavía no ha sido bien estudiado, aunque el estudio EPIC-Norfolk detectó un incremento del riesgo vascular en la población general frente a microalbuminuria (8).

Indicador precoz de daño renal

Podemos definir la microalbuminuria como la excreción urinaria de albúmina de ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{minuto}$ a < 200 $\mu\text{g}/\text{minuto}$; o razón albúmina/creatinina de ≥ 2.5 mg/mmol a < 25 mg/mmol ; o la excreción urinaria de albúmina, en orina de 24 horas, de ≥ 30 $\text{mg}/24$ horas a < 300 $\text{mg}/24$ horas; o concentración urinaria de albúmina de ≥ 30 mg/litro a < 300 mg/litro (8-9). De acuerdo a la Asociación Canadiense de Diabetes, luego de 2 o 3 muestras anormales en un período de 6 meses, podemos considerar que existe albuminuria (3).

La detección de microalbuminuria nos proporciona una posibilidad única de evitar la progresión del daño renal, ya que es una señal clínica temprana de nefropatía diabética (10). Casi el 50% de los diabéticos tipo 2 desarrollarán microalbuminuria durante los primeros 10

años posteriores al diagnóstico de su enfermedad, y un 20 al 40% de ellos progresarán a nefropatía y enfermedad renal terminal (2).

Los factores de riesgo que contribuyen a la progresión de la enfermedad renal son la hiperglucemia, la hipertensión y el tabaquismo (10).

¿Manejo farmacológico de la proteinuria?

Se justifica la reducción de la proteinuria en base a los riesgos cardiovasculares ya conocidos y en la pérdida progresiva de la función renal. La severidad de la proteinuria va en relación directa con el avance del deterioro renal. Entonces, son necesarias estrategias antiproteinúricas y antihipertensivas (10-12).

Los agentes antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, como los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o los bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRAII), demostraron que poseen un efecto antiproteinúrico mayor con similar descenso de la tensión arterial que otros antihipertensivos (13-19).

Descender la tensión arterial disminuye el filtrado glomerular, lo que sería el factor más importante para la reducción de la proteinuria. Sin embargo, estos fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina interrumpen otros mecanismos, más complejos, que involucran factores hemodinámicas que disminuyen la presión intraglomerular (20-21). Además, disminuyen la

formación de colágeno y la sobreexpresión de proteínas de la matriz extracelular, ya que atenúan la estimulación del factor de crecimiento transformante beta (Transforming Growth Factor β) por parte de la angiotensina, con lo que se atenúa el daño tubular y glomerular (22-24).

El beneficio de bloquear el sistema renina-angiotensina fue demostrado en varios ensayos clínicos (15-18). Viberti y cols (13) demostraron que el IECA Captopril, versus placebo, luego de 2 años de tratamiento redujo un 50% la proteinuria y la tensión arterial en forma significativa. Ravid y col (25) estudiaron el IECA Enalapril, versus placebo, y luego de 5 años los tratados con Enalapril no tuvieron incremento en la microalbuminuria, mientras que los del grupo placebo desarrollaron proteinuria clínica.

Lewis y cols (18) estudiaron un BRAII, Ibesartan, frente a Amlodipina y placebo, en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos, con nefropatía, durante 2 años. Encontraron que Ibesartan protege de la progresión del daño renal más que el antagonista cálcico, independientemente de la reducción de la tensión arterial. Brenner y cols (17) estudiaron el BRAII Losartan solo y junto a medicación antihipertensiva habitual (diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes, antagonistas cálcicos, agentes de acción central), frente a placebo, en diabéticos tipo 2 hipertensos

con nefropatía, demostrando un significativo efecto protector renal.

Consideraciones finales

La identificación temprana y el manejo de los pacientes con microalbuminuria o proteinuria clínica es fundamental. La microalbuminuria es mucho más fácil de tratar que la macroalbuminuria, ya que la tensión arterial suele ser más baja y la función renal todavía está conservada.

Los IECA y BRAII han demostrado sus efectos nefroprotectores. Se disponen de estudios que comparen IECA y BRAII (26-27), donde se registra que la administración conjunta de dos drogas de este grupo (enalapril y losartan) mejoran la proteinuria más que ambas administradas por separado, y sobre todo se ven beneficiados aquellos pacientes con nefropatía diabética ya diagnosticada. Ya que los efectos de cada una por separado son similares, la administración conjunta abre una ventana terapéutica, en vista de prevenir los riesgos cardiovasculares y renales reconocidos.

Finalmente, creemos que en pacientes diabéticos tipo 2, con diagnóstico de microalbuminuria se debe mantener la tensión arterial en límites normales (la recomendación es lograr una tensión arterial menor a 130/85 mmHg) (10, 28), y consideramos que si es necesario utilizar un fármaco para ese fin, es preferible (6) comenzar con un IECA, aunque los BRAII han mostrado seguridad y eficacia y pueden ser utilizados también; control glucémico con

HbA1 por debajo de 7 en lo posible; valores lipídicos con un nivel de LDL-C menor de 100 mg/dl (29); dejar de fumar; y restringir la ingesta diaria de proteínas, sobre todo las de origen animal, a valores de alrededor de 0,8 g/kg de peso/día (10); con lo que se pueden de evitar complicaciones vasculares y renales a mediano y largo plazo.

Referencias

1. Barcelo A, Rajpathak S. Incidence and prevalence of Diabetes Mellitus in the Americas. *Pan Am J Public Health* 2001;10(5):300-8.
2. Weir MR. Microalbuminuria in type 2 Diabetics: an important, overlooked cardiovascular risk factor. *J Clin Hypertens* 2004; 6(3):134-43.
3. Tobe SW, McFarlane PA, Naimark DM. Microalbuminuria in diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 2002; 167(5): 499-503.
4. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1004-10.
5. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2000;160:1093-100.

6. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
7. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992-7.
8. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham E, Day NE, Wareham NJ. A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a british population. The EPIC-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 2004;159:284-93.
9. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080-4.
10. Ritz E, Tarng DC. Renal disease in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(5):11-8.
11. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
12. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1131-40.
13. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, et al. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group *JAMA* 1994;271:275-9.
14. Weir MR, Dworkin LD. Antihypertensive drugs, dietary salt, and renal protection: how low should you go and with which therapy? *Am J Kidney Dis*. 1998;32:1-22.
15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
16. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
17. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, 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.
18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, 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.
19. Kloke HJ, Branten AJ, Huysmans FT, et al. Antihypertensive treatment of patients with proteinuric renal diseases: risks or benefits of calcium channel blockers? *Kidney Int* 1998;53:1559-73.

20. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77:1925-30.
21. Abbate M, Zoja C, Corna D, Capitanio M, Bertani T, Remuzzi G. In progressive nephropathies, overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1213-24.
22. Wolf G, Haberstroh U, Neilson EG. Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in cultured murine mesangial cells. *Am J Pathol* 1992;140:95-107.
23. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994;93:2431-7.
24. Chen S, Jim B, Ziyadeh F. Diabetic nephropathy and transforming growth factor B: Transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up. *Sem Nephrol* 2003;23:532-43.
25. Ravid M, Lang R, Rachmani R, et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year followup study. *Arch Intern Med*. 1996;156:286-9.
26. Cetinkaya R, Odabas AR, Selcuk Y. Anti-proteinuric effects of combination therapy with enalapril and losartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2004; 58(5):432-5.
27. Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, Halle JP, Ross S, Wright N, Marion J. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 762-9.
28. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization: International Society of Hypertension Guideline for the management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
29. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19):2486-97.