

Glomerulosclerosis nodular diabética sin diabetes mellitus conocida previamente

CARLOS SÁNCHEZ JUAN^a, BELÉN SERRA SANCHIS^b,
LIDIA CASTELLANO ROIG^b, JOSÉ LUIS GÓRRIZ TERUEL^c,
ANTONIO GALÁN SERRANO^d Y JUAN CARLOS FERRER GARCÍA^a

NODULAR DIABETIC GLOMERULOSCLEROSIS WITHOUT PREVIOUSLY KNOWN DIABETES MELLITUS

Nephropathy is one of the chronic complications of diabetes mellitus associated with an increase in morbidity and mortality in the affected population. This complication can be detected after several years of disease evolution in type 1 diabetes mellitus and soon after diagnosis in diabetes type 2 or even at its onset. The development of nephropathy without previously known diabetes mellitus is highly infrequent. We describe two patients with diabetic nephropathy and no previous history of diabetes mellitus. One of the patients was subsequently diagnosed with carbohydrate intolerance. In the other patient, study of carbohydrate metabolism was normal. We review the literature on the topic and the genetic and environmental mechanisms involved in the development of this disease. The importance of including diabetic nephropathy in the differential diagnosis of nodular glomerulosclerosis, even in patients without previously known diabetes mellitus, is also discussed.

Key words: Diabetic nephropathy. Diabetes mellitus. Nodular glomerulosclerosis.

^aSección de Endocrinología y Diabetes. Servicio de Medicina Interna. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Universidad de Valencia. Valencia. España.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto y CE. Sagunto. Valencia. España.

^cServicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

^dDirección General de Calidad y Atención al Paciente. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. Valencia. España.

La nefropatía es una de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus relacionadas con un incremento de la morbimortalidad en la población afectada. Puede detectarse tras varios años de evolución de la enfermedad en el caso de la diabetes tipo 1, al poco tiempo del diagnóstico en la diabetes tipo 2 e incluso al inicio de ésta, y es muy infrecuente sin diabetes mellitus previamente conocida. Presentamos 2 casos de nefropatía diabética en pacientes sin historia previa de diabetes mellitus. Uno de ellos fue diagnosticado posteriormente de intolerancia a los hidratos de carbono. En el otro, el estudio del metabolismo hidrocarbonado fue normal. Se revisa la bibliografía y se discute sobre los mecanismos genéticos y ambientales implicados en el desarrollo de la intolerancia. Se discute también la importancia de incluir la nefropatía diabética en el diagnóstico diferencial de la glomerulosclerosis nodular, incluso en casos sin diabetes mellitus previamente conocida.

Palabras clave: Nefropatía diabética. Diabetes mellitus. Glomerulosclerosis nodular.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) se asocia a un incremento de la morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus. Aunque su incidencia en la diabetes tipo 1 parece haberse estabilizado o incluso haber disminuido, quizá por un mejor control metabólico, en diabéticos tipo 2 se ha convertido en un problema en todo el mundo, y actualmente es la primera causa de insuficiencia renal terminal en Estados Unidos, Europa y Japón^{1,2}.

Aunque en diabéticos tipo 1 la aparición de nefropatía suele ocurrir tras 10-20 años de evolución de la diabetes, en el caso de la diabetes tipo 2, la afección renal puede detectarse de manera mucho más precoz. Puede estar presente incluso al diagnóstico de la

Correspondencia: Dr. C. Sánchez Juan.

Sección de Endocrinología. Servicio de Medicina Interna. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia. España.

Correo electrónico: carlos.sanchez@uv.es

Manuscrito recibido el 20-2-2006 y aceptado para su publicación el 22-5-2006.

enfermedad, y se ha descrito glomerulopatía diabética en pacientes sin historia previa de diabetes mellitus³⁻⁸.

Describimos 2 nuevos casos de glomerulosclerosis nodular (GN) idiopática compatibles con nefropatía diabética en pacientes sin historia previa de diabetes mellitus.

CASO 1

Varón de 56 años, remitido al servicio de nefrología en 2002 por proteinuria persistente de 2 años de evolución, con valores que habían oscilado entre 1 y 1,5 g/24 h. Entre los antecedentes familiares destacaba que su madre y su única hermana, de 60 años, eran diabéticas, ambas en tratamiento con insulina. El paciente era fumador habitual y no presentaba otros antecedentes médicos de interés. En los últimos análisis realizados en atención primaria, las glucemias basales oscilaban entre 110 y 120 mg/dl. Las cifras de presión arterial eran normales.

A la exploración física destacaban sobrepeso (índice de masa corporal 28,4 kg/m²) y presión arterial de 120/70 mmHg; el resto de la exploración era normal.

Los análisis mostraban una función renal normal (creatinina, 0,7 mg/dl; urea, 19 mg/dl), aclaramiento de creatinina por encima de los valores normales (165 ml/min), glucemia basal de 120 mg/dl y HbA_{1c} del 5,1%. Presentaba un colesterol total de 251 mg/dl (colesterol de las lipoproteínas de alta densidad [cHDL], 52 mg/dl; lipoproteínas de baja densidad [LDL], 188 mg/dl), con triglicéridos normales. El resto del estudio analítico, que incluyó hemograma, resto de bioquímica completa, proteinograma, inmunofijación en sangre y orina, serologías para VHB y VHC, ASLO, PSA, ANA y ANCA, complemento y urinocultivo, no reveló nada anormal. Una ecografía abdominal mostró unos riñones de tamaño, morfología y ecogenicidad normales, sin alteraciones en la vía urinaria y con próstata normal.

Con todo el estudio inmunológico negativo y persistiendo el cuadro de proteinuria, se decide completar el estudio con una biopsia renal. Ésta mostró un cilindro con 9 glomérulos con esclerosis total de uno de ellos, formación de microaneurismas vasculares (fig. 1), así como engrosamiento de algunas asas de aspecto escleroso; esclerosis vascular en las arteriolas aferente y eferente en algunos glomérulos (fig. 2); en el intersticio se observó un infiltrado linfoide con fibrosis y atrofia tubular focal. El estudio de inmunofluorescencia evidenció sólo pequeños depósitos de C3 en vasos y depósitos muy tenues de IgG focal en glomérulos. Todo ello era compatible con glomerulopatía diabética.

Se completó el estudio con un fondo de ojo en el que no se apreciaron lesiones de retinopatía diabética, una monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) que mostró presiones arteriales normales (media, 117/79 mmHg) con patrón *dipper* y una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) que permitió el diagnóstico de intolerancia hidrocabonada (basal, 97 mg/dl; 2 h, 159 mg/dl).

El paciente inició tratamiento antiproteinúrico con enalapril, 20 mg/día, que toleró sin presentar hipotensión sintomática. Por persistencia de la proteinuria de 1 g/día, se añadió losartán (50 mg/día). A los 6 meses había tolerado bien el tratamiento, permanecía asintomático, mantenía la función renal normal y la proteinuria se estabilizó en 0,6 g/día. Se inició, asimismo, tratamiento con estatinas. Pese a la insistencia en la modificación de hábitos higiénico-dietéticos, el paciente no perdió peso durante esos meses.

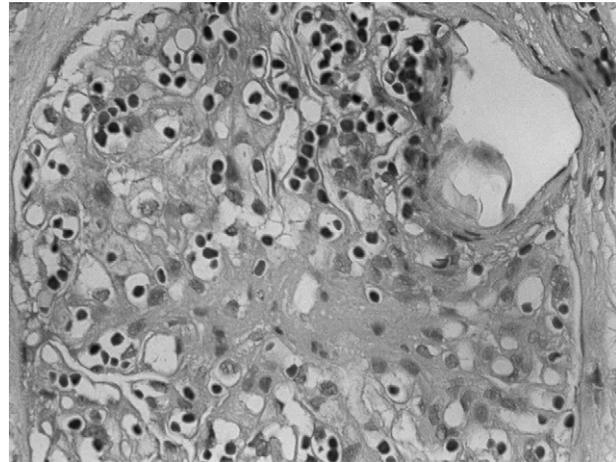


Fig. 1. Microaneurismas e hialinización vascular.

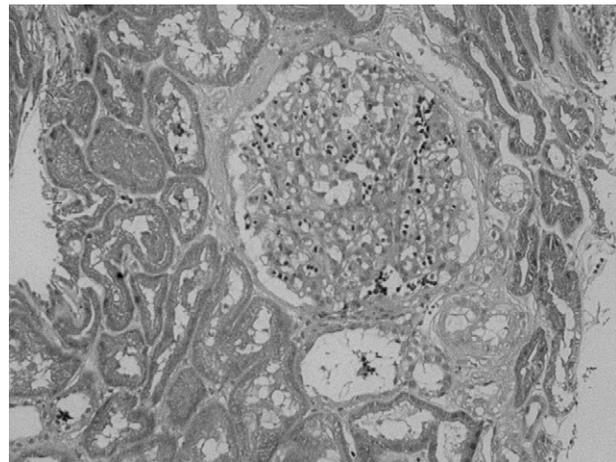


Fig. 2. Hialinización de arteriolas aferente y eferente. Gota eosinófila y sinequias periglomerulares.

CASO 2

Varón de 39 años remitido al servicio de nefrología por hipertensión arterial y proteinuria de 8 años de evolución, de intensidad creciente y que, en el momento de la consulta, alcanzaba 1,3 g/día. La presión arterial alcanzaba cifras en torno a 150/111 mmHg en las últimas semanas. Como antecedentes familiares, destacaban padre hipertenso y abuela materna diabética tipo 2. Como antecedentes personales: prostatitis hacía 15 años y varices en miembros inferiores por insuficiencia venosa. No presentaba síntomas nefrológicos o urológicos. Fumador habitual. No consumía alcohol ni ningún fármaco de forma habitual y practicaba deporte aeróbico 2-3 veces por semana.

La exploración física fue normal. Presentaba un índice de masa corporal de 24,7 kg/m² y la presión arterial era de 148/106 mmHg.

En el estudio analítico: hemograma y VSG normales; glucemia, 82 mg/dl; HbA_{1c}, 4,9%; urea, 39 mg/dl; creatinina, 1,1 mg/dl; aclaramiento de creatinina, 119 ml/min; bioquí-

mica hepática, proteínas totales y proteinograma, normales; colesterol total, 220 mg/dl (cHDL, 50 mg/dl; cLDL, 161 mg/dl) con triglicéridos normales; ASLO y factor reumatoide negativos; ANA y anticuerpos anti-ADN negativos. En orina: proteinuria de 1,7 g/24 h; resto normal.

La ecografía renal demostró riñones de tamaño y estructura normales. El fondo de ojo fue normal.

La biopsia renal mostró sutiles cambios glomerulares de mesangiólisis y hialinización focal de arteriola aferente que indicaban nefropatía diabética en fase inicial; túbulos e intersticio normales, tinción de rojo Congo negativa, IgA negativa, depósitos de IgM y C3 en capilares intraglomerulares y extraglomerulares. Todo ello compatible con nefropatía diabética.

Se practicó TTOG, que fue normal.

Se inició tratamiento antiproteinúrico con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), a pesar de lo cual la hipertensión arterial no tuvo un control óptimo, por lo que se añadió tratamiento con un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II). Tras 6 meses de seguimiento, las glucemias basales han permanecido normales.

DISCUSIÓN

La evolución natural de la nefropatía en la diabetes mellitus tipo 1 está bastante establecida, con unos períodos de evolución más o menos delimitados y condicionados por el control de la glucemia junto con otros factores que influyen en su desarrollo, como el control de la presión arterial, la administración de fármacos que bloqueen el sistema renina-aldosterona, etc. En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, esta evolución es mucho más heterogénea e influyen otros factores, especialmente la nefrosclerosis renal relacionada con la edad, y es más difícil establecer los períodos de evolución a nefropatía terminal.

Hasta la fecha se han recogido 42 casos en los que se ha encontrado lesiones histológicas de ND sin diabetes mellitus conocida previamente⁸. Esos casos pueden ser divididos en 2 según hubiera o no intolerancia hidrocabonada (IHC). Tanto la IHC como la glucemia en ayunas alterada serían situaciones de "prediabetes" que podrían ser causa de la alteración renal incluso antes del diagnóstico de diabetes mellitus. En otros casos, sin embargo, se detectaría una GN compatible con ND, sin alteración glucémica, que podríamos denominar glomerulosclerosis nodular idiopática. En nuestro caso, de los 2 pacientes presentados, uno de ellos fue diagnosticado de IHC tras la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG); el otro presentaba un metabolismo hidrocabonado normal que incluso se confirmó con TTOG.

La hipertensión arterial, los factores genéticos, el hábito tabáquico, la obesidad, la hiperglucemia intermitente y otros han sido propuestos como factores coadyuvantes al desarrollo de la GN sin diagnóstico de diabetes mellitus. La hipertensión arterial, en combinación con otros factores genéticos, puede ocasionar una mesangiólisis y formaciones nodulares en sujetos

predispuestos en ausencia de diabetes⁹. Además, la existencia de ciertas características genéticas puede condicionar la aparición precoz de nefropatía independientemente de otros factores. El estudio de los polimorfismos de genes que codifican estos factores implicados en la ND puede aportar información sobre dicha predisposición genética¹⁰. Algunos autores, por ejemplo, han asociado una más rápida progresión de la nefropatía a la presencia de determinados alelos de la enzima de conversión de angiotensina (ECA), de la apolipoproteína E y de la aldolasa reductasa. Uno de los polimorfismos más estudiados ha sido el de la ECA, y así, parece que en diabéticos tipo 1 el alelo D (ACE/ID) solo y la interacción con otras variantes genéticas del sistema renina-angiotensina intervienen en la progresión de la ND al reducir el beneficio del efecto protector que ofrece el tratamiento a largo plazo con IECA¹¹.

No obstante, el hecho de que en los casos de agregación familiar no sólo esté implícita una base genética compartida, sino que también se compartan otros muchos factores ambientales como la hipertensión, junto con el hecho de que la ND se asocia a otros componentes del síndrome metabólico o de resistencia a la insulina, lleva a pensar que la combinación de un determinado número de genes, junto con ciertos factores como la hipertensión, el control de la glucemia e incluso el bajo peso al nacimiento, crearía el ambiente idóneo para el desarrollo y la progresión de la ND¹².

Los casos de los pacientes que se presentan pudieran tener las características previamente comentadas. Ambos tienen antecedentes familiares de primer grado de diabetes tipo 2 y presentan proteinuria como manifestación precoz de la nefropatía diabética sin que inicialmente presentaran criterios diagnósticos de diabetes mellitus. La hiperglucemia en ayunas durante varios años (glucemias basales entre 100 y 125 mg/dl) que presentaba el primer paciente podría participar en la patogenia de las lesiones de ND, especialmente en pacientes con carga genética familiar. Otros factores con un papel patogénico en el desarrollo de la ND establecida son la hiperfiltración (aclaramiento de creatinina > 125 ml/min), que en nuestro caso presentaba el primer paciente, y la microalbuminuria.

La microalbuminuria es el marcador más precoz de ND pero, dado su carácter asintomático, puede pasar inadvertida si no se realizan pruebas diagnósticas y puede progresar a proteinuria en pacientes con determinadas características. En el síndrome metabólico, la microalbuminuria puede aparecer en un ambiente de alteración del metabolismo hidrocabonado y resistencia a la insulina, quizá con unas cifras de glucosa anormales en ayunas, pero sin presentar todavía criterios diagnósticos de diabetes mellitus¹³. En este sentido, Redón et al¹⁴ demostraron que la presión arterial sistólica y la glucemia posprandial elevada eran los factores predictores más relevantes en el desarrollo de microalbuminuria en sujetos con hipertensión arterial esencial. Más recientemente, el mismo grupo ha con-

firmado que la progresión de la microalbuminuria se relacionaba no sólo con un insuficiente control de la presión arterial, sino también con un progresivo incremento de la glucemia basal¹⁵. Por otro lado, la microalbuminuria, como expresión inicial de ND, supone un elevado riesgo no sólo de insuficiencia renal terminal, sino también de complicaciones cardiovasculares reflejo de un daño vascular generalizado¹⁶.

Por lo tanto, cabe destacar la importancia de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en esas fases precoces, especialmente en sujetos con predisposición genética u otras alteraciones ambientales no claramente definidas hasta el momento.

Creemos, por lo tanto, que la ND debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de la GN, incluso en ausencia de cifras elevadas de glucosa plasmática o retinopatía. La importancia de la detección y el tratamiento precoces de la ND y, en su caso, de las alteraciones glucémicas es que pueden evitar la progresión del daño renal y, sobre todo, la aparición de complicaciones cardiovasculares futuras. Aunque la importancia del control glucémico sigue siendo primordial, es preciso un abordaje multifactorial de la ND que incluya el control de la presión arterial, la dislipidemia, el hábito tabáquico y la obesidad, sobre todo en los sujetos con una gran carga genética familiar.

BIBLIOGRAFÍA

- Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:795-808.
- Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología.* 2002;22:521-30.
- Amoedo ML, Panadés MJ, Fernández E, Peña JM, Ramos J, Montoliu J. Glomerulosclerosis nodular diabética como forma de presentación clínica de diabetes mellitus. *Nefrología.* 1994; 14:606-9.
- Siraj ES, Myles J, Nurko S, Mehta AE, Reddy SS. Development of diabetes mellitus several years after manifestation of diabetic nephropathy: a case report and review of literature. *Endocr Pract.* 2003;9:301-6.
- Herzenberg AM, Holden JK, Singh S, Magil AB. Idiopathic nodular glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:560-4.
- Muller-Hocker J, Weiss M, Thoenes GH, Grund A, Nerlich A. A case of idiopathic nodular glomerulosclerosis mimicking diabetic glomerulosclerosis (Kimmelsteil-Wilson type). *Pathol Res Pract.* 2002;198:375-9.
- Grcevaska L, Polenakovic M, Petrusevska G. Diabetic glomerulosclerosis without overt diabetes mellitus. *Nephron.* 2002;90: 106-8.
- Navaneethan SD, Singh S, Choudhry W. Nodular glomerulosclerosis in a non-diabetic patient: case report and review of literature. *J Nephrol.* 2005;18:613-5.
- Trevisan R, Viberti G. Genetic factors in the development of diabetic nephropathy. *J Lab Clin Med.* 1995;126:342-9.
- Jacobsen P, Tarnow L, Carstensen B, Hovind P, Poirier O, Parving HH. Genetic variation in the renin-angiotensin system and progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2843-50.
- Parving HH, Jacobsen P, Tarnow L, Rossing P, Lecerf L, Poirier O, et al. Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. *BMJ.* 1996;313:591-4.
- Fava S, Hattersley AT. The role of genetic susceptibility in diabetic nephropathy: evidence from family studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1543-6.
- Segura J, Campo C, Roldán C, Christiansen H, Vigil L, García-Robles R, et al. Hypertensive renal damage in metabolic syndrome is associated with glucose metabolism disturbances. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:S37-42.
- Redón J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension.* 2002;39:794-8.
- Pascual JM, Rodilla E, González C, Pérez-Hoyos S, Redón J. Long-term impact of systolic blood pressure and glycemia on the development of microalbuminuria in essential hypertension. *Hypertension.* 2005;45:1125-30.
- Ritz E. Albuminuria and vascular damage –The vicious twins. *N Engl J Med.* 2003;348:2349-52.