

## ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA: DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO, DISTINTOS ESTADIOS EVOLUTIVOS, CLASIFICACIÓN

### DIABETIC KIDNEY DISEASE: DEFINITION, DIAGNOSIS, DIFFERENT PROGRESSIVE STAGES, CLASSIFICATION

María Estela Canda

#### RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) se clasifica en función de la causa, el estadio de la filtración glomerular y la albuminuria. La enfermedad renal diabética (ERD) según las categorías de filtración glomerular (FG) y la cuantificación de la albuminuria. La enfermedad renal (ER) se define con  $FG \leq 60$  ml/min, mientras que insuficiencia renal (IR) abarca los estadios G3 en adelante. El nivel de excreción urinaria de albúmina, asociado a la velocidad de filtración glomerular, establece el pronóstico de la enfermedad renal crónica. Un porcentaje significativo de pacientes (del 20 al 48%) se presenta con una reducción de la tasa de filtración glomerular sin albuminuria significativa.

**Palabras claves:** enfermedad renal, estadios evolutivos de filtración glomerular, albuminuria, clasificación.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (77-80)

#### ABSTRACT

*Chronic kidney disease (CKD) is classified according to the cause, the stage of glomerular filtration and albuminuria. Diabetic kidney disease (DKD) according to the classification of glomerular filtration (GF) and the quantification of albuminuria. The kidney disease (KD) is defined with  $GF \leq 60$  ml/min, whereas renal insufficiency (RI) covers stages G3 onwards. The level of urinary albumin excretion, associated with the speed of glomerular filtration, sets the prognosis of chronic kidney disease. A significant percentage of patients (20 to 48%) present a reduction of the glomerular filtration rate without significant se albuminuria.*

**Key words:** kidney disease, progression stages of glomerular filtration, albuminuria, classification.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (77-80)

Médica especialista en Medicina Interna; Médica especializada en Diabetes; Instituto Nuestra Señora de Luján; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto de la autora: María Estela Canda  
E-mail: marielacanda@yahoo.com.ar

Correspondencia: Las Acacias 1680 (1407), CABA, Argentina

Tel: (011) 5404-8945

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

**Conflictos de interés:** la autora declara que no existe conflicto de interés

#### Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de anormalidades en la estructura o función del riñón, presentes por más de tres meses, con implicaciones para la salud<sup>1</sup>. Se clasifica en función de la causa, el estadio de la filtración glomerular y la albuminuria<sup>2</sup>.

Los marcadores de daño renal son:

- Albuminuria, índice albuminuria/creatininuria: mayor de 30 mg/g.
- Disminución de la filtración glomerular (FG)  $< 60$  ml/min/  $1,73$  m<sup>2</sup>.

La enfermedad renal diabética (ERD) se define como la alteración funcional o estructural en el riñón ocasionada por la diabetes. La estadificación incluiría las categorías de FG y la cuantificación de la albuminuria<sup>1</sup>.

## Clasificación de albuminuria

- A1: normal hasta 10 mg a levemente incrementado con excreción menor de 30 mg/g.
- A2: incremento moderado con excreción de 30 a 300 mg/g.
- A3: incremento severo con excreción mayor a 300 mg/g.

## Clasificación por estadios según FG

- G1: normal FG  $\geq 90$  ml/min.
- G2: reducción leve del filtrado FG 60-89 ml/min.
- G3 A: reducción entre leve a moderada del filtrado FG 45-59 ml/min.
- G3 B: reducción entre moderada a grave del filtrado FG 30-44 ml/min.
- G4: FG 15-29 ml/min.
- G5: insuficiencia renal FG  $< 15$  ml/min; se subdivide en tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o sin tratamiento sustitutivo.

Se considera enfermedad renal (ER) un FG  $\leq 60$  ml/min, mientras que insuficiencia renal (IR) abarca los estadios G3 en adelante.

El nivel de excreción urinaria de albúmina asociado a la velocidad de filtración glomerular establece el pronóstico de la enfermedad renal crónica. Así, un incremento normal a leve (A1) con tasa de filtrado glomerular mayor a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> se considera de bajo riesgo siempre que no existan otros marcadores de enfermedad renal. Un incremento normal a leve (A1) con descenso leve a moderado de filtrado glomerular (entre 45 y 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) indican un riesgo moderadamente alto; la misma excreción urinaria de albúmina con filtrado glomerular entre 30 y 44 ml/min/1,73m<sup>2</sup> indican un riesgo alto y con el filtrado por debajo de los 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> el riesgo es muy alto.

La excreción urinaria de albúmina A2 indica un riesgo moderadamente alto con valores de filtración glomerular de hasta 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; alto con valores entre 45 y 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y muy alto con filtrado glomerular menor a 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. En cambio con niveles de excreción de albúmina A3, el riesgo es alto para filtrado glomerular de hasta 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

y muy alto para filtrados menores<sup>2</sup>.

Alrededor del 30% de los pacientes diabéticos no insulino dependientes presenta enfermedad renal por otras causas, hecho demostrado por la ausencia de retinopatía y microalbuminuria<sup>3</sup>.

Dado que diversos factores pueden modificar la excreción renal de albúmina (infecciones, ejercicio, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperglucemia marcada, fiebre, hematuria, menstruación, embarazo) se necesitan por lo menos dos muestras positivas de tres, tomadas en un período de tres a seis meses, para categorizar el valor de la misma.

Si bien la excreción urinaria de albúmina resulta un marcador importante para el diagnóstico de la enfermedad renal diabética, estudios recientes demostraron que el deterioro de la función renal comienza antes de la aparición de la misma, por lo cual algunos autores hablan de "declinación temprana de la función renal"<sup>4</sup>.

Se han identificado asociaciones genéticas que predisponen a la enfermedad renal diabética en los pacientes con DM1. Actualmente hay un creciente interés en detectar marcadores para estimar la filtración glomerular como, por ejemplo, los niveles de cistatina C y también para predecir la evolución de la enfermedad renal diabética, como el factor de crecimiento beta (TGF $\beta$ ) y la proteína ósea morfogenética 7 (BMP7). A esto se suma el desarrollo de estrategias como *proteomics* y *metabolomics* para predecir el desarrollo de la enfermedad renal diabética<sup>1,5,6</sup>. Los *proteomics* constituyen una novedad tecnológica focalizada en el análisis global del contenido proteico de una muestra biológica, lo cual se aplicó a la búsqueda de nuevos biomarcadores para enfermedad renal crónica tanto de origen diabético como no diabético<sup>6</sup>. Entre éstos, los fragmentos de colágeno resultaron ser importantes biomarcadores tres a cinco años antes del inicio de la aparición de albuminuria<sup>7</sup>.

Los estadios evolutivos de la enfermedad renal diabética se han descripto clásicamente como:

**1.** Etapa de hiperfiltración: se asocia a un incremento de la velocidad de filtración glomerular y de la presión capilar en el glomérulo.

**2.** Etapa silente: es la etapa en la cual, clínicamente, no hay evidencia de disfunción renal; la velocidad de filtración glomerular es normal y no hay albuminuria.

**3.** Etapa de nefropatía incipiente o de microalbuminuria: en esta etapa se incrementa la excreción urinaria de albúmina en rango de microalbuminuria. Suele comenzar entre 5 y 15 años posteriores al inicio de la diabetes.

**4.** Etapa de macroalbuminuria: esta etapa es de franca nefropatía y predice la progresión a insuficiencia renal si no se adoptan medidas terapéuticas.

**5.** Etapa de insuficiencia renal: se caracteriza por la presencia de uremia; es el estadio terminal de la enfermedad y puede requerir terapia de reemplazo<sup>4</sup>.

Actualmente se sabe que un número significativo de pacientes presenta una reducción de la tasa de filtración glomerular sin albuminuria significativa. Esta situación se conoce como "enfermedad renal diabética no albuminúrica". Existen estudios que demuestran cifras de hasta el 46,6% de pacientes diabéticos tipo 2 con esta forma de presentación<sup>8</sup>. Ya el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) manifestó que un 0,1% de pacientes por año pasaba directamente de la normoalbuminuria a la insuficiencia renal<sup>9</sup>.

### **Clasificación anatomopatológica de la nefropatía diabética**

En el año 2010, el Comité de Investigación de la Sociedad de Patología Renal encargó a Tervaert y un equipo de patólogos de varias universidades desarrollar una clasificación anatomopatológica uniforme y consensuada de la enfermedad renal diabética. Esta clasificación combina los hallazgos tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como tipo 2 al dividir a la nefropatía diabética en cuatro categorías jerárquicas de lesiones glomerulares y realizar además una evaluación de las lesiones túbulo-intersticiales y vasculares<sup>10</sup>.

### **Clasificación glomerular de la nefropatía diabética de Tervaert**

• *Clase I. Cambios moderados o inespecíficos a la microscopía de luz, con espesamiento de la membrana basal glomerular comprobada por microscopía electrónica*

Esta clase incluye a aquellos cuyas biopsias no demuestran criterios para incluirlas en las subsiguientes categorías. La membrana basal glomerular es mayor a 395 nm en mujeres y mayor a 430 nm en varones de 9 años o más.

• *Clase IIa. Moderada expansión mesangial*

En las biopsias no se encuentran criterios para incluirlos en las clases III o IV. Se detecta expansión mesangial moderada en más del 25% del mesangio observado.

• *Clase IIb. Expansión mesangial severa*

En las biopsias no se encuentran criterios para incluirlos en las clases III o IV. Hay expansión mesangial severa en más del 25% del mesangio observado.

• *Clase III. Esclerosis nodular (lesiones de Kimmelstiel-Wilson)*

Las biopsias no demuestran lesiones que puedan corresponder a la clase IV. Se encuentra al menos una lesión convincente de Kimmelstiel-Wilson.

• *Clase IV. Glomeruloesclerosis diabética avanzada*

Hay esclerosis glomerular global en más del 50% de los glomérulos, acompañada de lesiones correspondientes a las clases I, II y III.

### **Clasificación intersticial y vascular de la nefropatía diabética de Tervaert**

Esta clasificación otorga un *score* de 0 a 3 según se encuentre fibrosis intersticial, atrofia tubular, hialinosis arteriolar y arteriosclerosis vascular<sup>10</sup>.

Una reciente revisión considera que si bien la clasificación de Tervaert es un importante primer paso para establecer un esquema de valor clínico y que toma en cuenta la severidad de las lesiones túbulo-intersticiales y vasculares, todavía no es suficiente para satisfacer los requisitos prácticos. Sería importante

establecer una distinción entre diabetes tipo 1 y 2 debido a la heterogeneidad de la patogénesis y estructura renal; sólo una minoría de los diabéticos tipo 2 tiene patrones histopatológicos típicos parecidos a aquellos que se presentan en diabéticos tipo 1<sup>11</sup>.

Si bien la biopsia renal es el *gold standard* para el diagnóstico de enfermedad renal, la misma se realiza en forma excepcional. Actualmente las indicaciones para realizar biopsia renal en pacientes con enfermedad renal diabética son:

- Proteinuria de rango nefrótico en diabetes de menos de 5 años de evolución o con función renal normal.
- Hematuria microscópica de causa no explicada.
- Rápido empeoramiento de la función renal en pacientes con función renal previa estable.
- Si bien la ausencia de retinopatía diabética para excluir enfermedad renal de otro origen podría ser indicación de biopsia, está claro que en aproximadamente un 25% de los pacientes con diabetes tipo 2 se presenta insuficiencia renal normoalbuminúrica<sup>11</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fineberg D, Jandeleit-Dahm K, Cooper M. Diabetic nephropathy: diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 713-723.
2. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl* 2013; 3:1-150.
3. Thorn LM, Gordin D, Harjutsalo V, et al. Presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:2128-33.
4. Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33(2).
5. Huang M, Liang Q, Li P, et al. Biomarkers for early diagnosis of type 2 diabetic nephropathy: a study based on an integrated biomarker system. *Mol. BioSyst* 2013; 9(8):2134-41.
6. Papale M, Di Paolo S, Magistrone R, et al. Urine proteome analysis may allow noninvasive differential diagnosis of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2010; 33(11):2409-15.
7. Zürbi P, Jerums G, Hovind P, et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012; 61(12):3304-13.
8. Laranjinha I, Matias P, Mateus S, et al. Diabetic kidney disease: is there a non-albuminuric phenotype in type 2 diabetic patients? *Nefrología* 2016; 36(5) 503-9.
9. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 Diabetes. *U. K. Prospective Diabetes Study 74. Diabetes* 2006; 55(6): 1832-9.
10. Tervaert TH, Mooyart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(4): 556-63.
11. Chenyang Q, Xing M, Zhigang Z, Huijuan W. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy. *J Diab Res* 2017: article ID 8637138, 7.