

AFECTACIÓN RENAL EN LA DIABETES MELLITUS O

SACARINA

NEFROPATÍA DIABÉTICA

El riñón es un órgano que frecuentemente se ve afectado en enfermedades sistémicas.

La Diabetes (DBT) Mellitus es la más importante por su frecuencia y una de las principales causas de insuficiencia renal terminal entre otras.

La Nefropatía Diabética (ND) se presenta en el 25-35% de pacientes con DBT insulino-dependiente (DMID) (tipo I) y en un 15-25% de los no insulino-dependiente (DMNID) (tipo II). Los cambios renales en ambos tipos de DBT son similares tanto en la morfología como en la fisiopatogenia. Ambos tipos se expresan finalmente con déficit de insulina e hiperglicemia.

La enfermedad renal terminal se desarrolla 10 a 15 años después del inicio de la Diabetes Mellitus. Si bien el desarrollo de la ND es multifactorial, el inadecuado control de la glicemia es el contribuyente más importante, dado que produce hiperglicemia sostenida y es el desencadenante de los mecanismos fisiopatogénicos de la lesión renal.

Fisiopatogenia

1- Hiperglicemia sostenida:

a) Inadecuado control de la glicemia, debe ser evaluado por HbA1c (hemoglobina glicosilada).

-Acumulación sostenida de productos finales de la glicosilación avanzada (AGE), afecta a proteínas de membranas basales glomerulares y a otras proteínas de la matriz mesangial.

-AGE resultan en injuria y remodelación, se unen a receptores de superficie celular (RAGE) y aumentan el stress oxidativo intracelular.

-Podocitopenia por vía de la apoptosis (se correlaciona con la proteinuria).

-Estimulación de síntesis de factores de crecimiento (produce incremento de matriz mesangial extracelular).

b) Activación de la proteína kinasa C.

-Favorece el aumento de matriz mesangial y el incremento de producción de sorbitol, fructosa y diacilglicerol.

c) Induce a defectos en las mitocondrias

-Aumento de óxido nítrico y superóxido

-Aumento de especies reactivas del oxígeno y stress oxidativo.

2- Factores hemodinámicos/cardiovasculares:

a- hiperfiltración glomerular, aumenta la presión intracapilar glomerular y produce glomerulomegalia

b- hipertensión arterial sistémica, agrava la ND por vía de la angiotensina II

c- disfunción endotelial por stress oxidativo.

3- Factores genéticos:

-predisposición genética para desarrollar ND.

4- Otros factores de riesgo:

-tabaquismo

- hiperlipidemia
- obesidad
- niveles bajos de vitamina D.

Presentación Clínica:

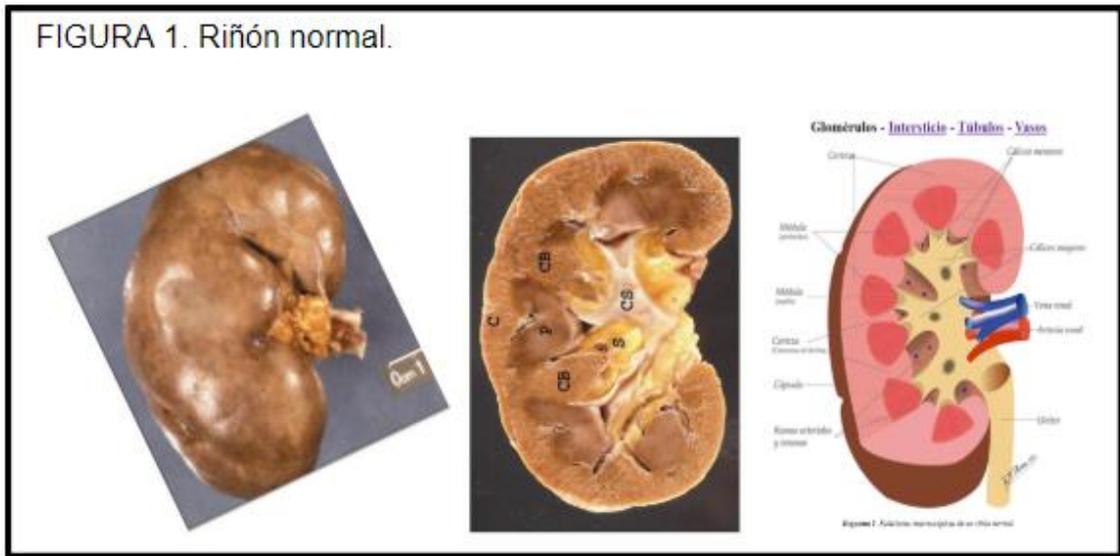
- microalbuminuria, es la manifestación más temprana de la ND (30-300 mg/día)
- proteinuria (>300 mg/día),o proteinuria de rango nefrótico y/o desarrollo de síndrome nefrótico.
- reducción de la función renal
- HTA
- Pielonefritis aguda y/o necrosis papilar renal
- microhematuria (asociada con la necrosis papilar)
- retinopatía (se correlaciona con ND avanzada).

Las lesiones renales son crónicas y evolucionan progresivamente. El daño del tejido renal es complejo y compromete a glomérulos, vasos (como en cualquier otro órgano o sistema), intersticio y túbulos. Al progresar se disminuye la reserva funcional y entonces comienzan a detectarse grados variables de insuficiencia renal que continuará progresando hasta la insuficiencia renal terminal.

La nefropatía diabética se asocia con retinopatía, siendo más frecuente en pacientes con DMID, 90%.

A mayor grado de lesiones renales crónicas más avanzadas se esperan las lesiones cardiovasculares y en otros sistemas.

Características Morfológicas. Macroscopía



-Fases iniciales de la ND, aumento de la silueta renal bilateral.

-Fases tardía o terminal, riñones disminuídos de tamaño. Cicatrices en superficie por hipertensión arterial renal y/o por episodios de pielonefritis.

(Aplicamos el concepto de atrofia y recordamos: cambio morfológico adaptativo vinculado siempre a la función celular).

Microscopía (histopatología)

FIGURA 2. Cortical renal normal.

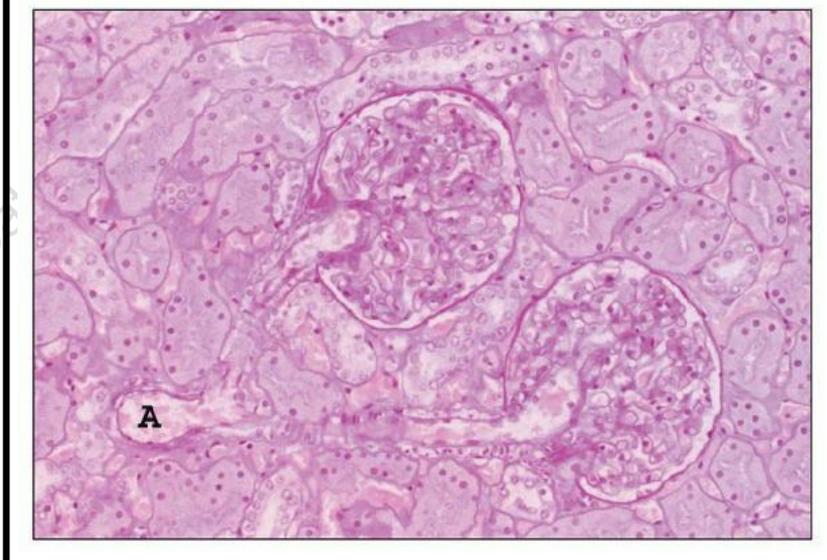


FIGURA 3. Glomérulo normal

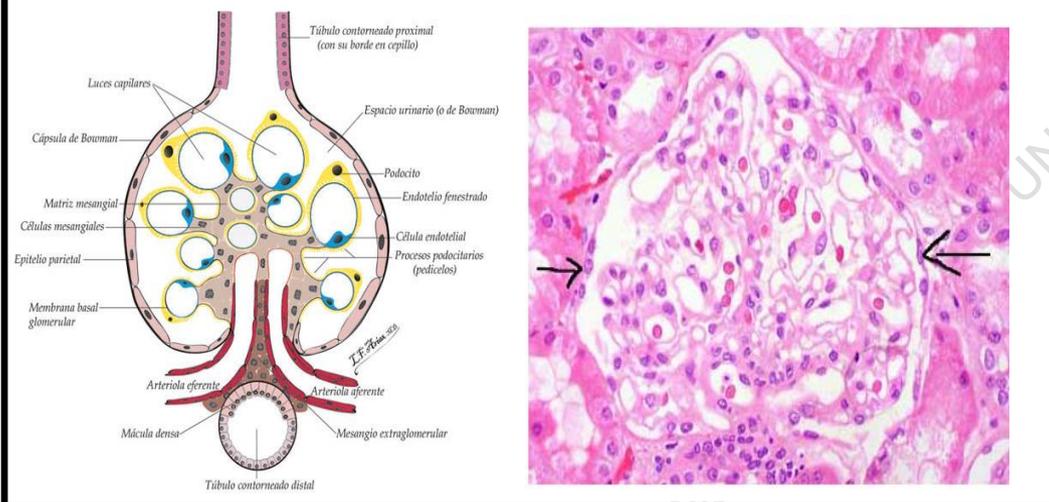


FIGURA 4. Glomérulo normal.

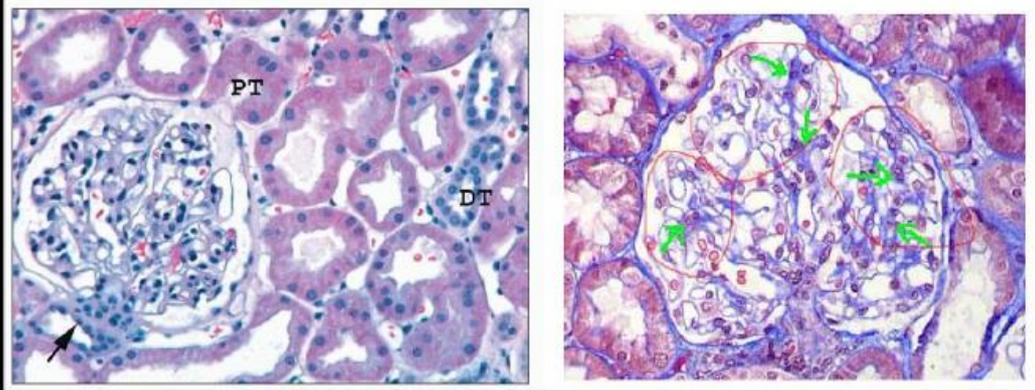
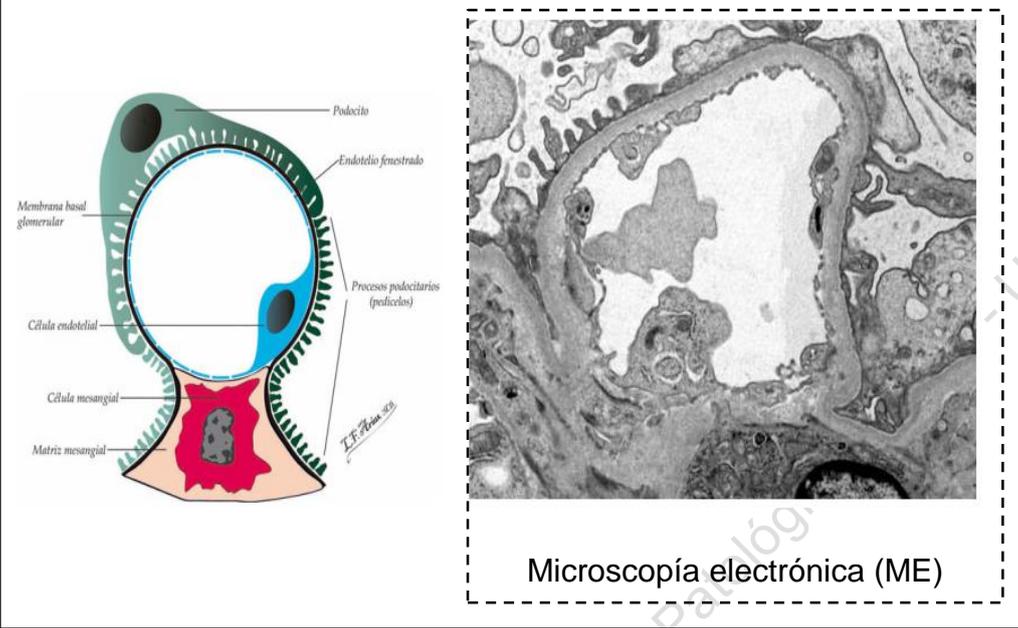


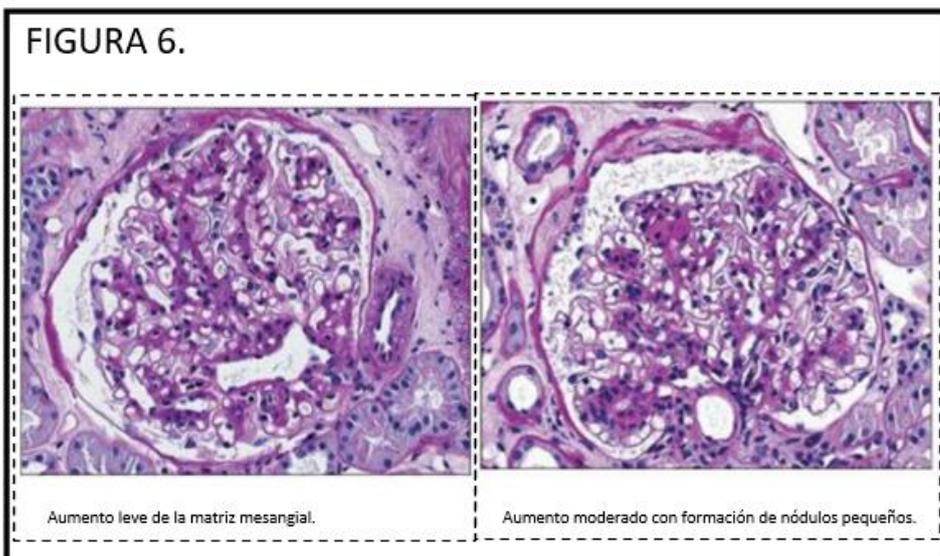
FIGURA 5. Membrana basal glomerular normal



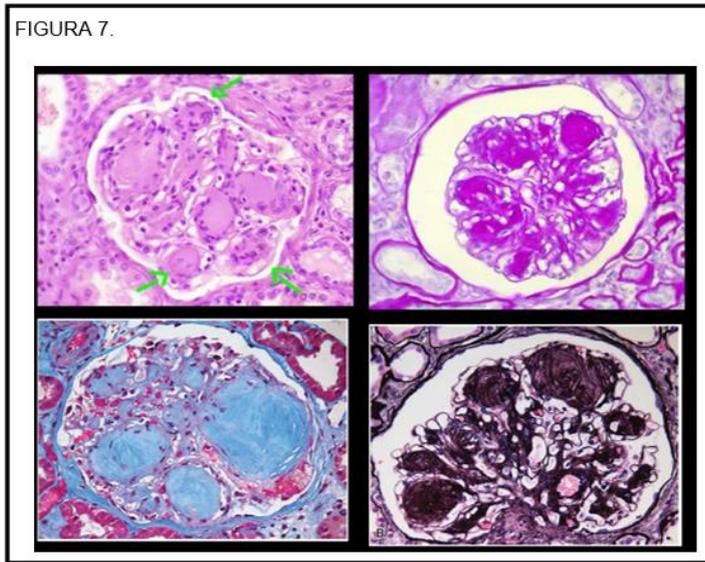
Recordamos que los cambios morfológicos son similares en la DBT tipo I como en la DBT tipo II. Aquí sólo nos ocuparemos de los hallazgos más importantes.

Glomérulos:

- Engrosamiento difuso de las membranas basales glomerulares.
- Aumento de la matriz (expansión) mesangial (FIG. 6).

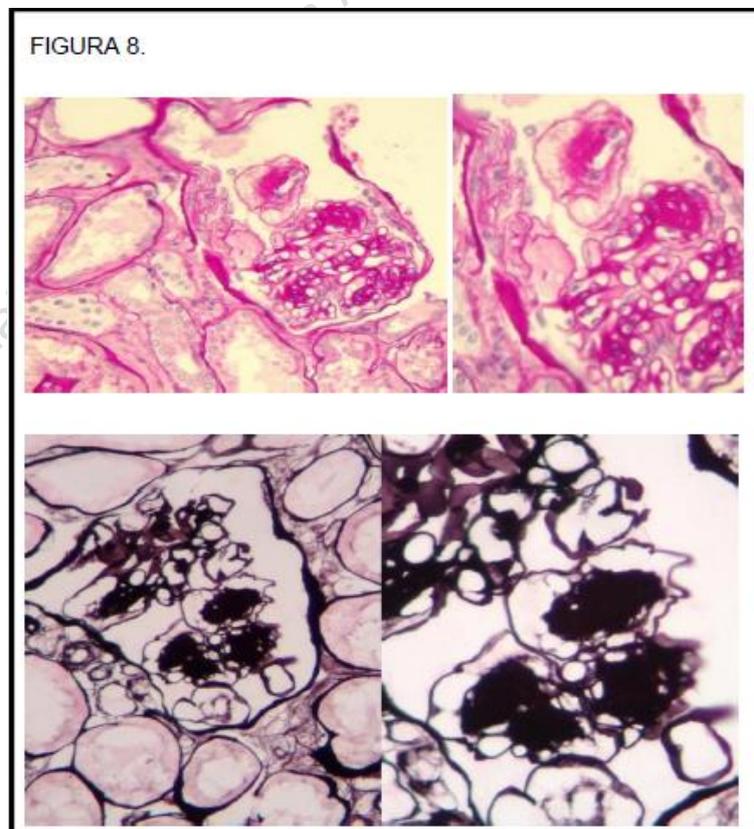


Llega a la formación de lesiones nodulares mesangiales intercapilares que se denominan nódulos de Kimmelstiel-Wilson (KW) (FIG. 7).



Progresan a la esclerosis mesangial y terminan colapsando y obliterando las luces capilares glomerulares.

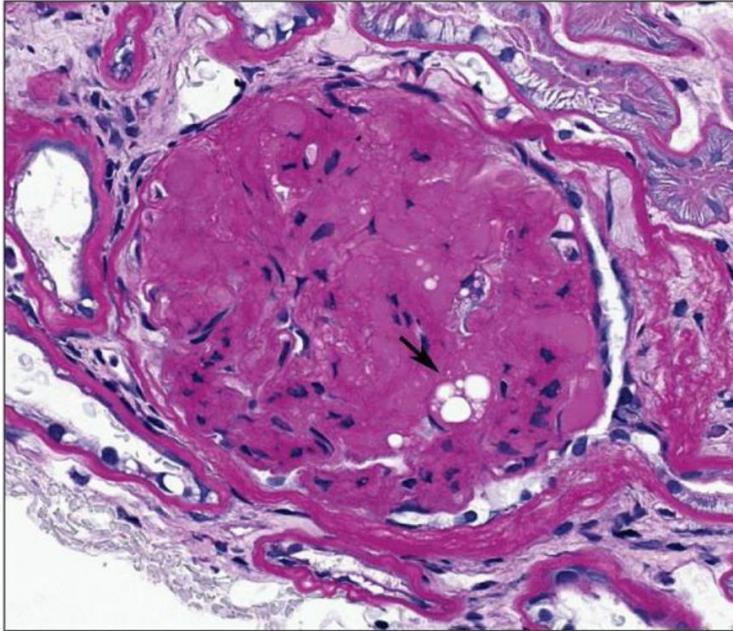
Cuando los nódulos son muy grandes, las luces capilares glomerulares cercanas se dilatan y forman los denominados microaneurismas (FIG. 8).



La presencia de estos nódulos grandes y pequeños con distribución y tamaño variable en el glomérulo y entre los glomérulos es “virtualmente patognomónica” de la ND.

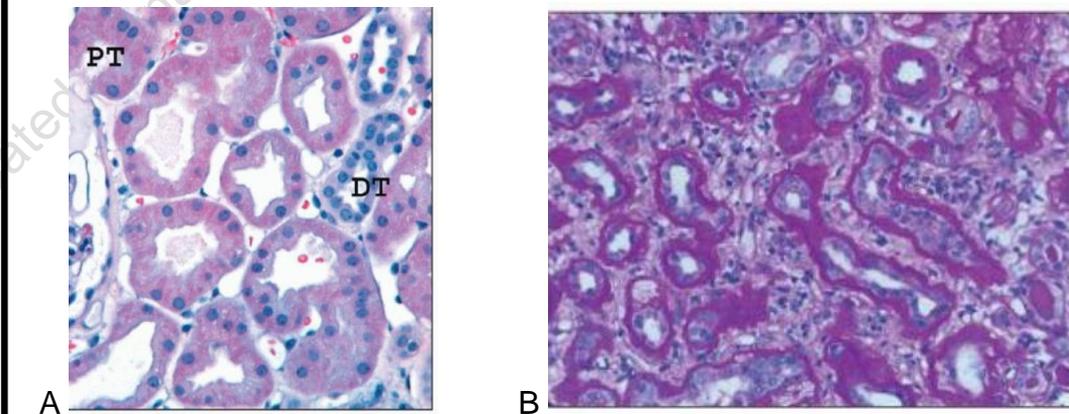
Finalmente el glomérulo evoluciona a glomerulosclerosis global (FIG. 9).

FIGURA 9. Glomerulosclerosis global.



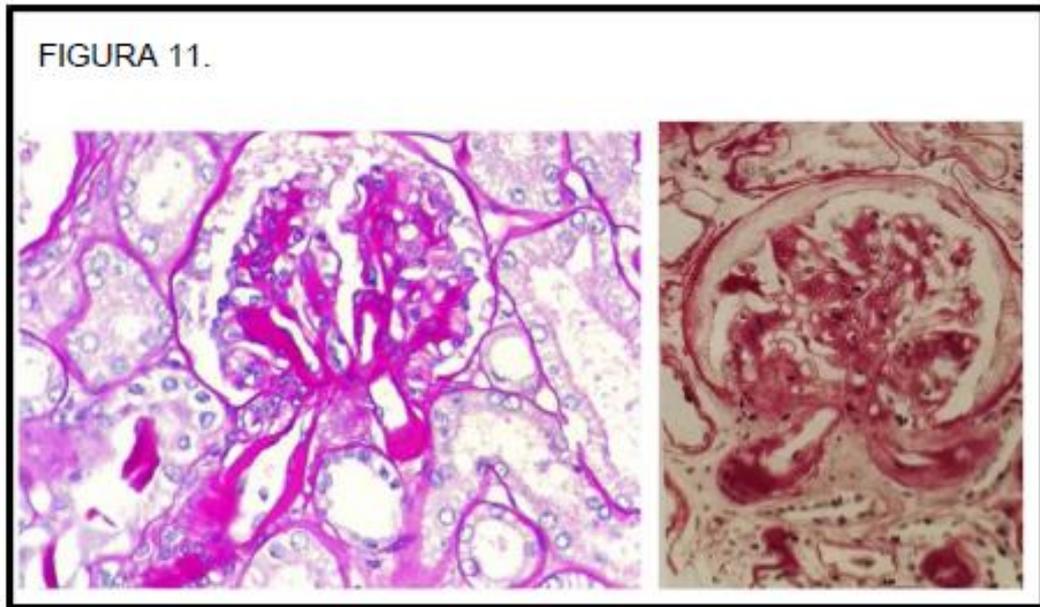
Túbulos e intersticio: Atrofia tubular y fibrosis intersticial progresiva.

FIGURA 10. A) Túbulos proximales y distales, e intersticio normales. B) Atrofia tubular y fibrosis intersticial.



Arteriolas:

Arteriolosclerosis hialina (engrosamiento hialino intimal o transmural) tanto en arteriola aferente como arteriola eferente. El compromiso de la arteriola eferente es un hallazgo a favor del diagnóstico de Nefropatía Diabética (ND).



Arterias:

Aterosclerosis (presencia de cúmulos lipídicos y/o fibrosis intimal).

En 2010 se publicó un sistema de clasificación que contiene categorías específicas y discrimina a las lesiones por severidad e implicancias pronósticas. La realizó un grupo de expertos internacionales y fue presentada como una clasificación de consenso de ND.

Las alteraciones glomerulares se clasifican de I a IV y las lesiones túbulo-intersticiales y vasculares se clasifican separadamente.

A modo de ejemplo:

Clasificación glomerular de la nefropatía diabética (ND)

Clase I: cambios leves e inespecíficos, sólo engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular, demostrado únicamente por microscopía electrónica (ME).

Clase II: expansión mesangial.

Clase III: esclerosis nodular, nódulos de KW.

Clase IV: glomérulo esclerosis global en >50% de la población glomerular.

Bibliografía:

1. Cohen Tervaert, T; Mooyaart, A; et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 21:556-563. 2010.
2. Colvin, R; Chang, A; et al. Diagnostic pathology. Kidney diseases. Second edition. Elsevier. 2016.
3. Fogo, A; Kashgarian, M. Diagnostic atlas of renal pathology. Third edition. Elsevier. 2017.
4. Gutiérrez Vázquez, I. La fisiopatología como base fundamental del diagnóstico clínico. Editorial médica Panamericana. 2011.
5. Schwartz, M; Lewis, E; et al. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. Nephrol Dial Transplant. 13:2547-2552. 1998.