

REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2020;117(3):245-256



El gran reto del Gobierno en la salud pública de México: la nefropatía diabética cómo causa principal de enfermedad renal crónica

Ruiz-Mejía Ramón^a, Ortega-Olivares Luz-María^b, Méndez-Durán Antonio^c

(a) *Doctorado Alta Dirección, Centro de Postgrados del Estado de México. Médico Internista Nefrólogo, Centro Médico ISSEMyM, Toluca, Estado de México, México*

(b) *Doctorado Alta Dirección, Centro de Postgrados del Estado de México. Jefe de Enfermeras de Hemodiálisis IGSA MEDICAL, Toluca, Estado de México, México*

(c) *Nefrólogo, especialista en hipertensión arterial de la División de Hospitales, Maestro en Diabetes, Dirección de Prestaciones Médicas, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México*

Recibido el 30 de septiembre de 2019; aceptado el 29 de noviembre de 2019

Resumen:

El envejecimiento poblacional, la diabetes *mellitus* y la nefropatía diabética continúan siendo un problema importante para la salud pública de México. La nefropatía diabética como complicación de la diabetes *mellitus*, tiene un origen multifactorial implicando desde las alteraciones hemodinámicas, metabólicas, estructurales y funcionales a nivel glomérulo-tubular; a pesar del tratamiento clásico adecuado, del apego dietético estricto y de una referencia temprana tercer nivel, la progresión de la nefropatía diabética continúa en muchas ocasiones hacia la etapa terminal. La intervención en los determinantes de la salud en poblaciones de riesgo alto y el énfasis en las nuevas opciones de tratamiento en comparación al tratamiento clásico, permitirán el retraso en la progresión de la enfermedad, sin embargo, de manera similar a lo que ocurre en otros países, en México es necesario invertir en tecnología e innovación e integrar a la práctica médica los estudios genómicos que permitan apoyar en el diagnóstico, tratamiento y monitoreo de esta enfermedad.

© 2020 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

PALABRAS CLAVE

Nefropatía diabética.
Diabetes *mellitus*.
Tratamiento.
Genómica.

GILTZA-HITZAK

Nefropatia diabetikoa.
Mellitus-a diabetes.
Tratamendua.
Genomikoa.

Mexikoko herri-osasuneko Gobernuaren erronka handia: diabetica nefropatia nola eragiten duen giltzurrun-gaixotasun kronikoko nagusirik**Laburpena:**

Populazio-zahartzeak, Mellitus Diabetesak eta nefropatia diabetikoak, arazo garrantzitsua izaten jarraitzen dute Mexikoko herri-osasunerako. Mellitus Diabetesaren zailtasun bezala nefropatia diabetikoak, jatorri multifaktoriala du maila glomérulorako asaldura aldaketa hemodinamiko, metaboliko, egiturazko eta funtzioaletatik nahasiz-tubularra; tratamendu klasiko egokia gorabehera, atxikimendu dietetiko zorrotzaren eta hirugarren maila erreferentzia goiztiarreko, nefropatia diabetikoaren aurreratzeak etapa aldi terminaleranzko aukera askotan jarraitzen du. Arrisku altuko populazioengako osasunaren determinanteetan determinatzaileetan esku hartzeak eta tratamendu klasikorako erkaketako tratamendu aukera berrietako enfasiak, gaixotasunaren aurreratzeko atzerapena baimenduko dute, hala ere, beste herri batzuetan gertatzen denaren antzeko eran, Mexikon beharrezkoa da teknologian eta berrikuntzan inbertitzea eta diagnostikoan, tratamenduan eta gaixotasun honen monitoretzan sostengatzea baimentzen duten ikerketa|estudio ikasketa genomikoak praktika medikora osatzea.

© 2020 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

KEYWORDS

Diabetic nephropathy.
Diabetes mellitus.
Treatment.
Genomics.

The Government's great challenge in Mexico's public health: the diabetic nephropathy as the main cause of chronic renal disease**Abstract:**

Population aging, Diabetes Mellitus and diabetic nephropathy continue to be an important problem for public health in Mexico. Diabetic nephropathy as a complication of Diabetes Mellitus, has a multifactorial origin involving hemodynamic, metabolic, functional and functional alterations at the glomerular-tubular level; despite the appropriate classic treatment, strict dietary attachment and a reference in the first level, in many cases in the progress of diabetic nephropathy towards the terminal stage. The intervention in the determinants of health in the populations at risk and the emphasis on new treatment options in comparison with the classic treatment, the delay in the progression of the disease, however, similar to what happens in other countries, in Mexico is necessary to invest in technology and innovation and integrate into the medical practice genomic studies that support the diagnosis, treatment and monitoring of this disease.

© 2020 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

I. Marco epidemiológico

La diabetes *mellitus* (DM) se define como un grupo de desórdenes metabólicos caracterizados por hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción o acción de la insulina, o ambas¹. La prevalencia global en adultos se ha incrementado de manera gradual, lo cual se atribuye principalmente a la rápida urbanización y estilo de vida sedentario de la población². En 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 108 millones las personas afectadas a nivel mundial, cifra que se cuadruplicaría en 2014³. La OMS y la Federación Internacional de Diabetes, en 2004, publicaron datos preocupantes (tabla I), por ejemplo, el incremento del 150 % de DM en los próximos 25 años, principalmente debido al crecimiento y envejecimiento de la población; la tendencia creciente de sobrepeso-obesidad, dietas poco saludables y estilos de vida sedentarios; 1 de cada 20 muertes atribuidas a DM, alrededor de 8.700 al día o 6 por minuto; y al menos 1 de cada diez ocurrieron en adultos de 35 a

64 años de edad⁴. Para el año 2017⁵ la Federación Internacional de Diabetes estimó 429,9 millones de personas con DM de 20 a 79 años de edad y 451 millones de 18 a 99; y para el año 2045, 629 y 693 millones, respectivamente. En Estados Unidos de Norteamérica, el Informe Nacional de Estadísticas de la Diabetes⁶ 2017 con datos de 2015, originado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), reportaron 9,4 % de la población estadounidense con DM. Este porcentaje incluyó más de 30 millones de adultos mayores de 18 años de los cuales, 23,8 % no tenía diagnóstico o ignoraba ser diabético; 25 % de mayores de 65 años, la prevalencia ajustada por edad fue más elevada en población asiática, afroamericanos no hispanos y población hispana durante 2011-2014; y los principales factores de riesgo para complicaciones fueron tabaquismo, sobrepeso y obesidad, inactividad física, hipertensión arterial, hipercolesterolemia e hiperglicemia. La enfermedad renal crónica diabética (ERCD) nombrada también en-

fermedad renal crónica debida a diabetes o nefropatía diabética (albuminuria >300 mg/24 día o relación albuminuria/creatinuria >300 mg/g)⁷ es la complicación más frecuente (50 %) y la causa principal de insuficiencia renal terminal⁸. Los afroamericanos, americanos nativos e hispanos continúan reportando una tasa elevada de este desenlace renal. En México, los padecimientos crónicos no transmisibles representan importante presión para los servicios de salud⁹, la DM se ha convertido en el problema principal de salud con una prevalencia de 14,7 %, misma que por diagnóstico previo incrementó de 4,6 % en el año 2000 a 9,2 % en la población de 20 años¹⁰, además de presentar para el país valores de incidencia de entre los mayores reportados en el mundo¹¹. México tiene un proceso acelerado de envejecimiento que ha transformado la estructura poblacional, debido al incremento de la esperanza de vida, lo cual ha modificado también el perfil epidemiológico. De acuerdo con estimaciones de Naciones Unidas en 2010, México contaba con 113,5 millones de habitantes derivado de una tasa de crecimiento de 1,5 % anual entre 1990 y 2010¹²; este aumento en la población se vio reflejado en la esperanza de vida al nacer, pues aumentó de 71,5 a 75,5 años de 1990 a 2010, la edad promedio a la muerte que en 1990 era 45,8 años veinte años después ascendió a 61,1 años y en el comportamiento de las enfermedades transmisibles y no transmisibles¹³. En 1990, las enfermedades transmisibles, nutricionales y de la reproducción fueron causa del 38 % de las defunciones, mientras que las enfermedades crónicas no transmisibles contribuían con 48 % y las lesiones 14 %; para 2010, las enfermedades crónicas no transmisibles contribuyeron con el 71 % a expensas del descenso de las causas transmisibles, maternas, de la nutrición y reproductivas (15 %) permaneciendo sin cambio las lesiones con 14 %. Si la población en México ahora vive más años y en promedio muere a edades mayores, no necesariamente se garantiza un buen estado de salud, pues esta mayor posibilidad de vivir conduce a un proceso de deterioro lento y continuo en la salud y los desenlaces crónicos de las enfermedades se hacen presentes. En las metas del Plan Nacional de Desarrollo México 2013-2018, la Salud fue considerada condición indispensable para el bienestar de las personas, por lo que el mantener una política en materia de prevención para enfrentar los retos de las enfermedades crónicas no transmisibles como la DM, es imperativa, ya que hasta el momento, el modelo de atención con que operan las instituciones del sector salud ha estado enfocado hacia lo curativo y no a la preventivo¹⁴. La hiperglucemia sostenida en el tiempo se asocia con daño, disfunción y falla de los riñones, ojos, nervios, corazón y vasos sanguíneos¹⁵. Los pacientes con DM tienen riesgo incrementado de desarrollar múltiples problemas de salud resultando en una reducción de la calidad de vida, incremento en mortalidad y altos costos de atención médica¹⁶. El costo de la atención de pacientes con ERCD es extremadamente elevado, debido a su relación con enfermedades cardiovasculares y desarrollo de insuficiencia renal. Para 2011 en Estados Unidos, el gasto de pacientes diabéticos con insuficiencia renal fue de 25

Tabla I
Prevalencia de diabetes. 2000-2015

Año	Prevalencia global (millones de personas)
2000	151
2003	194
2006	246
2009	285
2011	366
2013	382
2015	415

Fuente: Federación Internacional de Diabetes Ed. 2000, 2003, 2006, 2009, 2011, 2013, 2015.

billones de dólares¹⁷; en México en 2016, la atención de enfermos en diálisis o hemodiálisis del IMSS fue 5,608,290,622 de pesos mexicanos. Méndez D y cols, en el mismo año reportó en población adulta ese instituto las causas primarias de insuficiencia renal; la DM ocupó la principal causa (52,7 %), hipertensión arterial (34,4 %), glomerulopatías crónicas (7,2 %), riñones poliquísticos (2,1 %), padecimientos congénitos (1,6 %) y otras en 2 %¹⁸.

En pacientes con DM, existen diversas formas de presentación de ERCD:

- Nefropatía diabética.
- Nefropatía isquémica relacionada a enfermedad vascular o por cambios ateroscleróticos de pequeños o grandes vasos.
- Nefrosclerosis hipertensiva asociada.
- Otras enfermedades glomerulares y tubulointersticiales no diabéticas^{19, 20}, observándose en muchas ocasiones una superposición de estas²¹.

La ND es la presencia de albuminuria y disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) menor a 60 mL/min/1,73m²SC, la cual evoluciona lenta y progresivamente y conduce a insuficiencia Renal Terminal²²⁻²⁴. Esta complicación microvascular se desarrolla en aproximadamente el 30 % de los pacientes con DM tipo 1 y en el 40 % de los pacientes con DM tipo 2^{25, 26}. El grado de progresión varía de un individuo a otro y los marcadores clínicos de enfermedad no siempre se correlacionan con la severidad de la enfermedad renal observados en la biopsia renal²⁷. El grado de progresión de normoalbuminuria a albuminuria leve es usualmente lento, típicamente de cinco años o más en la progresión de cada estadio^{28, 29}. Hasta la mitad de los pacientes con DM tiene una disminución en la filtración glomerular sin tener albuminuria^{30, 31}. Durante los estadios tempranos de la nefropatía diabética, el grado de pérdida del filtrado glomerular oscila en 1 a 2 mL/min/1,73 m²SC/año comparado con población general (0,5 a 1,0 mL/min/1,73 m²/año)³², sin embargo, en los estadios tardíos el grado de descenso se acelera con una disminución de 5 a 10 mL/min/1,73 m²SC/año. La disfunción renal es usual-

mente vista hasta los estadios tardíos de la nefropatía diabética³³. En la patogenia y progresión de la nefropatía diabética se encuentran multifactores que se relacionan con la regulación genética, activación de factores de transcripción, modificaciones al ADN, alteración en la síntesis de proteínas, de productos intermedios o productos finales que interfieren con la función celular; el estrés oxidativo, mediadores inflamatorios, así como alteraciones metabólicas, hemodinámicas y estructurales a nivel glomerular.

II. Etiopatogenia, predisposición genética

La observación de que un grupo de pacientes con DM desarrolla Nefropatía Diabética ha establecido un componente hereditario^{34, 35}. Se ha demostrado que las variantes del cromosoma 18q han sido asociadas a albuminuria y a una disminución en la función renal en diversos grupos étnicos^{36, 37}. En años recientes estudios de Asociación del Genoma Completo (Genome Wide Association Studies GWASs) identificó genes asociados a enfermedad renal diabética (Gen de involucramiento y motilidad celular 1^{38, 39}, FERM domain containing 3^{40, 41} cysteinyl-tRNA synthase^{42, 43}, cadena pesada de miosina no muscular 9 Apolipoprotein L3)^{44, 45}.

Alteraciones hemodinámicas

La fisiopatología de esta entidad no es totalmente conocida y la información de estudios en animales ha evidenciado que fase de prediabetes ya existen alteraciones en la regulación hemodinámica del glomérulo⁴⁶, lo cual ha sido documentado en pacientes diabéticos con ERC y normoalbuminuria⁴⁷⁻⁵⁰, encontrando:

- El flujo plasmático renal, el flujo capilar peritubular y la TFG disminuidos con elevación en las resistencias de la arteriola aferente y eferente, más en la arteriola eferente, lo que induce hiperfiltración glomerular y disminución del flujo capilar peritubular e isquemia renal en el tubulointersticio⁵¹.

Normalmente, las células endoteliales glomerulares liberan una cantidad adecuada de vasodiladores como prostaciclina y óxido nítrico; estos últimos normalmente dilatan la microcirculación renal permitiendo una perfusión sanguínea adecuada a la nefrona. El flujo plasmático renal aproximado es de 600 mL/min/1,73m² SC de los cuales 120 mL/min se filtran y forman la TFG; la cantidad restante pasa a través de las arterias eferentes hacia los capilares peritubulares los cuales irrigan el tubulointersticio⁵².

- Imbalance entre citocinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tubular alfa y el factor de crecimiento transformante beta) y las citocinas antiinflamatorias defectuosas (interleucina 10) que inducen aumento de la lesión celular endotelial glomerular y disfunción⁵³.
- Reducción en la perfusión renal indicando el desarrollo de isquemia renal al encontrarse un defecto en la angiogénesis⁵⁴⁻⁵⁸. Estudios recientes en la homeostasis vascular de enfermos renales diabéticos han revelado una angiogénesis defectuosa mediada

por el receptor-1 del factor de crecimiento vasculoendotelial y angiopoyetina 1, conduciendo a una alteración en la producción de óxido nítrico. Contrariamente, el receptor 2 del factor de crecimiento vasculoendotelial y angiopoyetina 2 inducen la progresión de la afección microvascular renal y la reducción progresiva en la perfusión renal⁵⁹⁻⁶².

- Correlación entre la fibrosis intersticial y la fracción excretada de magnesio (FEMg), la cual ha sido considerada como un marcador sensible anormalmente elevado en los estadios 1 y 2 de la enfermedad renal diabética con normoalbuminuria⁵⁵. La fracción excretada de magnesio es una función tubular que refleja la habilidad de las células tubulares de reabsorber el magnesio del filtrado glomerular: un valor normal refleja una estructura tubulointersticial intacta mientras que un valor elevado implica daño tubulointersticial. En la DM, un valor elevado de fracción excretada de magnesio es un marcador más sensible que la microalbuminuria en la detección temprana de nefropatía^{54, 59}. La microalbuminuria es incapaz de detectarse en estadios tempranos de la nefropatía diabética o en los estadios tempranos de la enfermedad renal crónica en población no diabética; generalmente es identificada en estadios tardíos de la nefropatía diabética cuando el daño a la nefrona ha sido claramente establecido⁵⁹⁻⁶¹.

Disregulación metabólica

Los elementos fisiopatológicos provocados por la hiperglucemia a nivel renal son:

- La glucosilación no enzimática que induce expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular y glomeruloesclerosis.
- Sobreactivación de la vía de los polioles con la formación de sorbitol.
- La glucotoxicidad, la cual causa hipertrofia mesangial y a nivel tubular un aumento en la producción de colágena tipo I y IV.

Alteración estructural glomerular

La barrera de filtración glomerular está constituida por el endotelio, la membrana basal y los podocitos; estos últimos son células altamente especializadas, caracterizadas por la formación de procesos interpodocitarios interconectados y se ha demostrado que la reducción en su número produce un ensanchamiento de las tales estructuras, lo que contribuye a progresión de la nefropatía diabética⁶³. La microalbuminuria es considerada un marcador clínico de daño renal temprano, que identifica alteración de la barrera de filtración glomerular, provocado por la producción de especies reactivas de oxígeno mediadas por las NADPH oxidasas que inducen apoptosis en podocitos y desprendimiento de la membrana basal glomerular. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) es altamente expresado en el glomérulo, túbulo proximal y conductos colectores corticales y medulares⁶⁴⁻⁶⁶, es un miembro de las tirocininasas y es mediador de la proliferación, diferenciación, migración y muerte celular⁶⁷.

A nivel podocitario, Chen et al., en 2014 investigaron el rol del EGFR en el desarrollo de nefropatía diabética y concluyeron que su delección atenúa la albuminuria y la lesión podocitaria en el ratón⁶⁸.

III. Historia natural

La historia natural de pacientes con nefropatía diabética es diferente. En la DM1 fue evaluada desde 1970, donde se encontró que la proteinuria aparece entre los 11 y 23 años después del diagnóstico de la DM1, la concentración de creatinina sérica empieza a incrementar después de 13 a 25 años y el desarrollo de enfermedad renal terminal se desarrolló posterior a 18 años. En la DM2 el tiempo de inicio es difícil de establecer y se ha considerado una evolución idéntica a los pacientes con DM1 en las poblaciones estudiadas a largo plazo. La aproximación diagnóstica en un paciente diabético con enfermedad renal debe centrarse hasta donde el paciente tiene nefropatía diabética o si la enfermedad renal es de otra etiología. En pacientes con DM1 el desarrollo de proteinuria menor a 5 años del diagnóstico disminuye la probabilidad de nefropatía diabética; de gran peso es la presencia de retinopatía diabética, ya que su ausencia obliga a descartar otra patología, pues esta se presenta en el 95 % de los casos. En pacientes con DM2 la retinopatía se presenta entre el 60 y el 65 % de los casos y dado que el tiempo de evolución es desconocido, se requieren estudios de laboratorio, de imagen e incluso la toma de biopsia renal para establecer el diagnóstico y descartar patologías asociadas.

IV. Tratamiento

Se ha sugerido un tratamiento específico en pacientes con nefropatía diabética⁶⁷, orientado en cuatro áreas principales:

- **Reducción del riesgo cardiovascular**
Suprimir tabaquismo y control de niveles de colesterol y triglicéridos.
- **Control glicémico**
La principal evidencia del beneficio de tener un control metabólico en pacientes con DM1 viene del estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)⁶⁸, este estudio realizado en Canadá y Estados Unidos, tuvo una duración de 10 años, asignó aleatoriamente 1.441 pacientes para mantener control metabólico intensivo (HbA1c <6.0%) vs. un control metabólico convencional con un seguimiento de 6,5 años; se encontró que el control intensivo redujo el riesgo relativo para desarrollo de microalbuminuria en el 39 % y para albuminuria, en el 56 %. El UKPDS incluyó 3.867 pacientes con DM2, asignó aleatoriamente para recibir un control glicémico estricto (HbA1c 7 %) con hipoglucemiantes y/o insulina versus terapia convencional con dieta; no se observó ninguna reducción en la presencia de microalbuminuria, proteinuria o elevación en la creatinina sérica⁶⁹.
- **Inhibición del sistema renina-angiotensina**
Los IECA, inhibidores ARA II, inhibidores directos de renina y antagonistas mineralocorticoides, han

demostrado disminuir la evolución de la nefropatía diabética⁷⁰. Los estudios realizados en la DM1 como el RASS Renin-Angiotensin System Study, DIRECT-Prevent 1 (Diabetic Retinopathy Candesartan Trial) y DIRECT-Protect 1 no demostraron beneficio en prevenir el desarrollo de microalbuminuria. Estos resultados han sugerido que la terapia temprana en pacientes con DM1 no es efectiva en prevenir el desarrollo de microalbuminuria. Estas mismas estrategias han sido utilizadas en pacientes con DM2 y se han obtenido resultados mixtos: el uso de Ramipril en el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) no fue efectivo en prevenir el desarrollo de microalbuminuria; el estudio BENEDICT (The Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) asignó pacientes a recibir placebo, trandolapril, verapamil o trandolapril más verapamil por 3 años con un objetivo de presión arterial >120/80 mmHg; trandolapril disminuyó el riesgo de microalbuminuria independientemente de la reducción de presión arterial; el estudio ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) demostró que olmesartán previene y retrasa el inicio de microalbuminuria, la cual se desarrolló en el 8,2 % versus el 9,2 % de pacientes que utilizaron placebo⁷¹.

- **Control de la presión arterial**

Diversos estudios han asociado la hipertensión arterial con el desarrollo de microalbuminuria, proteinuria y deterioro en la función renal. Las cifras de presión arterial más elevadas se relacionan con los peores pronósticos. En pacientes con DM2, el estudio IDNT72 (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) y el estudio RENAAL⁷³ (Reducción in End-Points in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) demostraron el beneficio del bloqueo del receptor de angiotensina al retrasar la progresión de la enfermedad renal evidenciando de manera clara que aquellos participantes con un pobre control de presión arterial tuvieron el peor pronóstico que la contraparte mejor controlada. Las guías KDOQI recomiendan un objetivo de presión arterial <130/80 mmHg individualizando cada paciente⁷⁴.

V. Referencia a tercer nivel

El objetivo de disminuir la progresión de la ERC en la nefropatía diabética es individualizar el tratamiento y cumplir con los objetivos de tratamiento establecidos dependiendo de la edad, tiempo de evolución y tipo de diabetes⁷⁵, para lo cual es necesario el apoyo de un equipo multidisciplinario para el control de los factores de progresión de daño renal. La identificación de factores de riesgo ha permitido la aplicación de intervenciones terapéuticas en fases tempranas y avanzadas de la nefropatía diabética; una de muchas estrategias, ha sido la referencia al nefrólogo temprana y no tardía a fin de establecer un plan de manejo e identificar, prevenir y tratar las posibles complicaciones, así como otorgar y facilitar el inicio de terapia sustitutiva. En México, la guía

de práctica clínica Guía de Referencia Rápida Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana⁷⁶ establece los criterios de referencia inmediata, urgente y ordinaria al nefrólogo:

- Si el retraso del inicio en el tratamiento puede causar daño grave o muerte, si el retraso en el tratamiento posibilita el deterioro clínico o si existe una alteración estructural o funcional.
- El envío deberá realizarse 18 meses antes del inicio de diálisis para minimizar el riesgo de presentar eventos adversos.

Algunos pacientes en etapas iniciales pueden ser tratados en el primer nivel de atención, siempre y cuando el personal a cargo cuente con una adecuada competencia clínica. En el país, la preparación de médicos generales para atender el primer nivel de atención se lleva con adiestramiento en hospitales de especialidades⁷⁷ habiéndose descrito previamente que la formación de médicos para la atención primaria necesita de un marco conceptual distinto, un reanálisis y un cambio para lograr un verdadero impacto⁷⁸.

VI. Impacto en los determinantes de la salud y el desarrollo de diabetes mellitus y nefropatía diabética

De acuerdo con la OMS, la salud se define como un estado de completo bienestar físico, mental y social y no sólo ausencia de enfermedad o afecciones⁷⁹. La salud no puede separarse de los factores sociales, del medio ambiente y de sus elementos. El Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente define al medio ambiente como "el compendio de valores naturales, sociales y culturales existentes en un lugar y un momento determinado, que influyen en la vida material y psicológica del hombre y en el futuro de generaciones venideras"⁸⁰, dado que la salud es multicausal⁸¹, esta se asocia a los determinantes de la salud definidos como las circunstancias en que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, incluido el sistema de salud⁸². Estas circunstancias son el resultado de la distribución del dinero, el poder y los recursos a nivel mundial, nacional y local, que depende a su vez de las políticas adoptadas. Estos determinantes pueden ser sociales, moleculares (ambientales y genéticos) y de comportamiento⁸³. La Academia Mexicana de Medicina en 2015⁸⁴ definió los determinantes ambientales en el desarrollo de la DM con el riesgo de desarrollo de nefropatía diabética, como "aquellos elementos que actúan en la salud del individuo ya sea mejorándola o deteriorándola y que forma parte del entorno social, cultural y económico del individuo, son factibles de intervención y están enfocados en los cambios de estilo de vida individuales y colectivos". Entre estos determinantes se encuentran: el estilo de vida, dieta, ingesta de fructosa, refrescos y bebidas azucaradas, actividad física, sobrepeso-obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol, contaminantes ambientales (exposición a bisfenol A, compuestos orgánicos persistentes, arsénico). Los costos de las acciones preventivas son cuatro veces menores que las intervencio-

nes sanitarias⁸⁵. La posible resistencia del individuo al efecto de estas variables es rebasada cuando se presentan otros componentes de un estilo de vida no saludable, pues algunos estudios han identificado una elevación del riesgo de hasta en un 23 % en grupos con estilo de vida inadecuados⁸⁶. A fin de prevenir el desarrollo de la DM y de la nefropatía diabética, se deben considerar las recomendaciones que tanto a nivel individual como poblacional demuestren mayor costo-eficiencia, en un contexto multiintervencional, con el compromiso individual, social y del Gobierno; con lo cual se podrá conseguir el impacto requerido y el beneficio de los esfuerzos realizados en las intervenciones educativas, normas mexicanas para diagnóstico, tratamiento y prevención de la DM, así como de guías de práctica clínica. Por otra parte, se podrán desarrollar nuevas políticas de salud públicas y agrícolas y planear inversión en programas de investigación y tecnología.

VII. Nuevas opciones de tratamiento

En los últimos 30 años se han desarrollado medicamentos para mantener un control glicémico, mejorar el pronóstico cardiovascular y reducir el riesgo de enfermedad microvascular⁸⁷. Los descubrimientos recientes en patogénesis de la nefropatía diabética derivados de la poca respuesta al tratamiento clásico, han permitido la búsqueda de otro tipo de intervenciones terapéuticas⁸⁸. Más allá de los efectos antihiperlipemiantes, nuevas moléculas demuestran efectos favorables que impactan en la disminución de la progresión del daño renal (tabla II).

VIII. Cambios en los modelos de detección de la nefropatía diabética

En 2001 se hicieron públicas las primeras conclusiones del proyecto internacional, "El Genoma Humano"⁸⁹. Los objetivos incluían la identificación de las bases nitrogenadas que conforman el ácido desoxirribonucleico (ADN), identificación de genes y secuencias reguladoras, hasta el almacenamiento de esta información en bases de datos accesibles. Sin duda, determinante la presencia de hiperglucemia crónica. Sin embargo, los factores de crecimiento y citoquinas han sido considerados como importantes mediadores de la inflamación y de la respuesta inmune, procesos ambos íntimamente relacionados con los mecanismos de daño y cicatrización tisular⁹⁰. Desde 2003, en Oviedo, España, el Instituto de Investigación Nefrológica tiene el antecedente de las enfermedades que conducen a la insuficiencia renal, las cuales divide en dos grupos⁹¹:

- Las que muestran un patrón de herencia mendeliano clásico, tanto dominante como recesivo, siendo catalogadas como enfermedades monogénicas.
- Las patologías en las que el patrón de herencia no es mendeliano, sea porque intervienen varios genes o porque los factores ambientales desempeñan un papel fundamental en su origen y progresión.

En casi todas las enfermedades humanas se tienen componentes genéticos y ambientales. En unos casos, una alteración o mutación en un solo gen es necesaria y su-

Tabla II
Modalidades de tratamiento para prevenir la progresión de la nefropatía diabética

Clase terapéutica	Molécula	Mecanismo de acción	Acción renal	Observaciones
Tiazolidinedionas	Troglitazona, Rosiglitazona, Pioglitazona	Unión al Receptor PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor). Aumenta la síntesis en el contenido de insulina en islotes pancreáticos. Favorecen utilización de glucosa al aumentar la expresión de GLUT-1 y GLUT-4 e incremento de la oxidación de la glucosa en tejidos periféricos.	Disminuye la excreción urinaria de albumina, expresión nuclear del factor NF-KB, retarda la progresión de la ERC.	Retención de sal y agua. Osteopenia e incremento de peso corporal.
Agonistas del Péptido Semejante a Glucagón GLP-1 Agonistas	Exenatide, Lixisenatida, Albiglutida, Dulaglutida, Liraglutida	Disminuye la glucemia estimulando la secreción de insulina y reduciendo la secreción de glucagón por las células pancreáticas.	Disminuye peso corporal, albuminuria, especies reactivas de oxígeno, Factor de crecimiento transformante B1 (TGF-B1) y el Tisular Conectivo	Náusea, vómito. Contraindicado si TFG <30 ml/min/1,73m ² SC.
Inhibidores de Dipeptidil peptidasa-4	Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Alogliptina, Linagliptina	Inhibe a la enzima dipeptidil peptidasa-4 incrementando la vida media del péptido semejante al glucagón tipo1 (GLP-1) y péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP); incretinas.	Disminuye la albuminuria, especies reactivas de oxígeno, Factor de crecimiento Tisular Conectivo, y progresión de ERC.	Reducir la dosis de 50 a 75 % si TFG <30 ml/min/1,73m ² SC excepto Linagliptina. Hipoglicemia, riesgo de pancreatitis.
Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2 inhibitors)	Dapaglifozina, Canaglifozina, Empaglifozina, Ertuglifozina	Inhibe al transportador de sodio-glucosa tipo 2 en las células del epitelio del túbulo contorneado proximal.	Disminuye hiperfiltración, peso corporal, presión arterial, albuminuria, ácido úrico y especies reactivas de oxígeno.	No administrar con TFG <30 ml/min/1,73m ² SC.
Extracto de glucosaminoglicano de pulmón porcino	Sulodexide	Interfiere con la bioquímica anormal de la pared capilar glomerular (contenido de heparán sulfato).	Disminuye albuminuria en grado variable.	
Modulador de la inflamación antioxidante activador de la vía Keap1-Nrf2	Bardoxolone	Regula la expresión de genes citoprotectores.	Disminuye especies reactivas de oxígeno.	Aumenta la excreción urinaria de albumina y la presión arterial. Náusea, pérdida de peso.

ficiente para producir la enfermedad. Como ejemplo tenemos el polimorfismo I/D en el gen de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), el cual está implicado en la aterosclerosis⁹², cardiomiopatía dilatada/pertrófica^{93, 94}, infarto de miocardio^{95, 96}, la hipertrofia del ventrículo izquierdo^{97, 98} y a nivel renal es considerado factor de riesgo para la progresión⁹⁹ y poliquistosis renal del adulto¹⁰⁰. En DM1 se ha descrito la formación de anticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos, autoanticuerpos antiinsulina, anticuerpos contra la proteína IA-2 y contra la descarboxilasa de ácido glutámico, siendo los principales determinantes de susceptibilidad los que se encuentran en la región HLA y casi 90 % de los pacientes con diabetes tipo 1 son portadores de alelos HLA-DR y HLA-DQB1¹⁰¹. Otros genes relevantes implicados en la DM1 son el INS, el gen del antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico y el gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22¹⁰². En DM2, hasta el año 2007 sólo se habían asociado tres

genes de modo consistente con su desarrollo: PPARG, KNCJ11 y TCF7L2. La primera variante genética implicada en la DM2 fue el Pro12Ala del gen del PPARG, que codifica un receptor nuclear PPAR γ y que se expresa de modo preferente en el tejido adiposo, donde regula la transcripción de genes implicados en la adipogénesis; los individuos homocigotos para el alelo de la prolina son más insulinoresistentes y tienen un 20 % más de riesgo de desarrollar DM2¹⁰³. Con el advenimiento de la tecnología, se han realizado estudios familiares, de ligamiento y asociación, en donde aun con control metabólico y de factores ambientales, es inevitable el deterioro en la función renal¹⁰⁴. Cada grupo étnico influye en el desarrollo de ND de distinta manera y los afroamericanos, nativos americanos e hispanos tienen mayor riesgo. Los estudios de segregación indican qué fracción de un rasgo patológico es determinado por los genes, siendo el modelo multifactorial el que mejor explica la ND; los estudios de heredabilidad refieren el porcentaje de la

enfermedad determinado por los genes en relación con el ambiente, por lo que para que se desarrolle el fenotipo, intervienen los factores genéticos, ambientales y la herencia. Ya en los estudios de asociación, se han encontrado más de 69 *loci* en el desarrollo de nefropatía diabética distribuidos en los cromosomas, excepto en los cromosomas 9, 21 e Y¹⁰⁵. Estos *loci* codifican proteínas que forman parte de la barrera de filtración glomerular, proteínas que participan en el metabolismo de hidratos de carbono o lípidos, proteínas reguladoras del estrés oxidativo, de la inflamación y la fibrogénesis. En población mexicana, los estudios son escasos y han reportado gran variedad de alteraciones^{106, 108}.

Conclusiones

En México la incidencia y prevalencia de DM continúan incrementándose; probablemente la ERC es de mayor impacto en la economía de los sistemas de salud y detrimento de la salud. Los avances científicos, tecnológicos y terapéuticos ofrecen la oportunidad de cambiar la historia natural de la enfermedad diabética, modificar la expresión de la enfermedad y evitar desenlaces finales. México, de no incorporar los, continuará con inversiones catastróficas para contener los altos costos de atención de la enfermedad y sus complicaciones, sin tener impacto verdadero en la salud. México requiere la creación de una política de salud pública en materia de prevención para poder enfrentar los retos de las enfermedades crónicas no transmisibles incluidas la DM y la ND, ya que hasta el momento, el modelo de atención con que opera está dirigido hacia lo curativo y no a lo preventivo; sin dejar atrás la necesidad del recurso humano. Quedando así abierto el reto para las autoridades sanitarias competentes y para la salud pública de los mexicanos.

Bibliografía

- 1 American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33:S62-S69.
- 2 Erik Blas and Anand Sivasankara Kurup. Equity, social determinants and public health programmes. World Health Organization. 2010.
- 3 Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)* Lancet* 2016;387:1513-30.
- 4 World Health Organization. (2004) . Diabetes Action Now : an initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. World Health Organization. Recuperado de: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42934>.
- 5 Cho HN, Shaw EJ, Karuranga S, Huang Y, da Rocha FD, Ohlrogge WA; et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-281.
- 6 National Diabetes Statistics Report, 2017 Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>.
- 7 Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Suppl* 2018;8(1):2-7.
- 8 Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J; et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37(10):2864-2883.
- 9 Gutiérrez JP, García SS, Espinosa PR, Balandrán DA. Desigualdad en indicadores de enfermedades crónicas y su atención en adultos en México: análisis de tres encuestas de salud. *Salud Publica Mex* 2016;58:666-675.
- 10 Jiménez CA, Aguilar SC, Rojas MR, Hernández AM. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. *Salud Publica Mex* 2013;55(supl 2):S137-S143.
- 11 González VC, Dávila CC, Zamora MM, Trejo VB, González VM. Incidence of type 2 diabetes in México: Results of The México City Diabetes Study after 18 years of follow-up. *Salud Publica Mex* 2014;56(1):11-17.
- 12 Lozano R, Gómez DH, Garrido LF, Jiménez CA, Campuzano RJ, Franco MF; et al. La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y los desafíos para el sistema de salud en México. *Salud Publica Mex* 2013;55(6):580-594.
- 13 Vos T, Flaxman A, Naghavi M, Lozano R, Michaud K, Ezzati M; et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;381 (9867):628.
- 14 Plan Nacional de Desarrollo 2013-2018. Gobierno de la República. Programa Sectorial de Salud. México. Recuperado de: http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/sectorial_salud.pdf.
- 15 Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines. Definition, classification and diagnosis of diabetes and other dysglucemic categories. *Can J Diabetes* 2008;32(suppl 1):S10-S13.
- 16 Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A; et al. Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: a competing risks analysis. *Diabetes Care* 2016;39(11):1987-95.
- 17 U.S. Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda. 2013.
- 18 Méndez DA, Ignorosa LM, Pérez AG, Rivera RF, González IJ, Dávila TJ. Estado actual de las terapias sustitutivas de la función renal en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016;54(5):588-93.
- 19 Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, Bernardi M, Leutner M, Boldorini R; et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002;39(4):713-720.

- 20 Gambará V, Mecca G, Remuzzi G; Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993;3(8):1458-1466.
- 21 Mathiesen ER, Rønne B, Storm B, Foght H, Deckert T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med* 1995;12(6):482-487.
- 22 Lemley KV, Abdullah I, Myers BD; Kristina Blouch K, Smith WE, Peter H. Bennett PH. Evolution of incipient nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2000;58(3):1228-1237.
- 23 Warram JH, Gearin G, Laffel L; Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(6):930-937.
- 24 USRDS: United States Renal Data System Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States, Bethesda. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2015.
- 25 Reutens AT: Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013;97(1):1-18.
- 26 VenkataRaman TV, Knickerbocker F, Sheldon CV. Unusual causes of renal failure in diabetics: two case studies. *J Okla State Med Assoc* 1990;83(4):164-168.
- 27 Hasslacher C, Ritz E, Wahl P; Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transpl* 1989;4(10):859-863.
- 28 Biesenbach G, Bodlaj G, Pieringer H, Sedlak M. Clinical versus histological diagnosis of diabetic nephropathy: ¿is renal biopsy required in type 2 diabetic patients with renal disease? *QJM* 2011;104(9):771-774.
- 29 Anonymous. Clinical path conference. Unusual renal complications in diabetes mellitus. *Minn Med* 1967;50(3):387-393.
- 30 El-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amro SA, Moharram OA, Kangave D. Retinopathy as a predictor of other diabetic complications. *Int Ophthalmol* 2001;24(1):1-11.
- 31 Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, Cheung CM, McElduff P, Gibson JM; et al. Philip A The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transpl* 2006;21(1):88-92.
- 32 Ruggenti P, Gambará V, Perna A, Bertani T. The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(12):2336-2343.
- 33 Langefeld CD, Beck SR, Bowden DW, Rich SS, Wagenknecht LE, Freedman BI. Heritability of GFR and albuminuria in Caucasians with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 200;43(5):796-800.
- 34 Fogarty DG, Rich SS, Hanna L, Warram JH, Krolewski AS. Urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes is heritable and genetically correlated to blood pressure. *Kidn Internat* 2000;57:250-257.
- 35 Bowden DW, Colicigno CJ, Langefeld CD, Sale MM, Williams A, Anderson PJ; A genome scan for diabetic nephropathy in African Americans. *Kidney Int* 2004;66(4):1517-1526.
- 36 Vardarli I, Baier LJ, Hanson RL, Akkoyun I, Fischer C, Rohmeiss P; et al. Gene for susceptibility to diabetic nephropathy in type 2 diabetes maps to 18q22.3-23. *Kidney Int* 2002;62(6):2176-2183.
- 37 Craig DW, Millis MP, DiStefano JK. Genome-wide SNP genotyping study using pooled DNA to identify candidate markers mediating susceptibility to end-stage renal disease attributed to Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2009;26(11):1090-1098.
- 38 Wu HY, Wang Y, Chen M, Zhang X, Wang D, Pan Y; et al. Association of ELMO1 gene polymorphisms with diabetic nephropathy in Chinese population. *J Endocrinol Invest* 2013;36(5):298-302.
- 39 Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, Paterson AD, Barati MT, Klein JB; et al. Genomewide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58(6):1403-1410.
- 40 Pezzolesi MG, Jeong J, Smiles AM, Skupien J, Mychaleckyj JC, Rich SS; et al. Family-based association analysis confirms the role of the chromosome 9q21.32 locus in the susceptibility of diabetic nephropathy. *PLoS One* 2013;8(3):e60301.
- 41 Maeda S, Araki S, Babazono T, Toyoda M, Umezono T, Kawai K; et al. Replication study for the association between four Loci identified by a genome-wide association study on European American subjects with type 1 diabetes and susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2010;59(8):2075-2079.
- 42 Cooke JN, Bostrom MA, Hicks PJ, Ng MC, Hellwege JN, Comeau ME; et al. Polymorphisms in MYH9 are associated with diabetic nephropathy in European Americans. *Nephrol Dial Transpl* 2012;27(4):1505-1511.
- 43 McDonough CW, Palmer ND, Hicks PJ, Roh BH, An S, Cooke JN; et al. A genomewide association study for diabetic nephropathy genes in African Americans. *Kidney Int* 2011;79(5):563-572.
- 44 Rosas GJ, García RE, Gómez PJ, Calles J. Prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la Nefropatía Diabética Recomendaciones de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) Avalado por la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH). Consenso ALAD. 2016.
- 45 Futrakul N, Kulaputana O, Futrakul P, Chavanakul A, Deekajorndech T. Enhanced peritubular capillary flow and renal function can be accomplished in normoalbuminuric type 2 diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2011;33(3):312-315.
- 46 Futrakul N, Butthep P. Early detection of endothelial dysfunction and early therapeutic correction effectively restore renal function in type 2 diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2005;27(4):493-494.
- 47 Futrakul P, Yenrudi S, Futrakul N, Sensirivatana R, Kingwatanakul P, Jungthirapanich J; et al. Tubular function and tubulointerstitial disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33(5):886-891.

- 48 Deekajorndech T. A biomarker for detecting early tubulointerstitial disease and ischemia in glomerulonephropathy. *Ren Fail* 2007;29(8):1013-1017.
- 49 Futrakul P, Futrakul N. Vascular response to vasodilator treatment in microalbuminuric diabetic kidney disease. *World J Nephrol* 2013;6;2(4):125-128.
- 50 Futrakul N, Sridama V, Futrakul P. Microalbuminuria A Biomarker of Renal Microvascular Disease. *Ren Fail* 2009;31(2):140-143.
- 51 Futrakul N, Vongthavarawat V, Sirisalipotch S, Chai-ratanarat T, Futrakul P, Suwanwalaikorn S. Tubular dysfunction and hemodynamic alteration in normo-albuminuric type 2 diabetes. *Clin Hemorheol Micro-circ* 2005;32:59-65.
- 52 Ritt M, Ott C, Raff U, Schneider MP, Schuster I, Hil-gers KF; Renal vascular endothelial function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2009;53:281-289.
- 53 Goligorsky MS, Chen J, Brodsky S. Workshop: endo-thelial cell dysfunction leading to diabetic nephro-pathy: focus on nitric oxide. *Hypert* 2001;37(2 part):744-748.
- 54 Schmieder RE, Delles C, Mimran A, Fauvel JP, Ruilope LM. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;30:1351-1356.
- 55 Futrakul N, Futrakul P. Vascular homeostasis and an-giogenesis determine therapeutic effectiveness in type 2 diabetes. *Int J Vasc Med* 2011;971524. doi: 10.1155/2011/971524
- 56 Hohenstein B, Hausknecht B, Boehmer K, Riess R, Bre-ken RA, Hugo CP. Local VEGF activity but not VEGF ex-pression is tightly regulated during diabetic nephro-pathy in man. *Kidney Int* 2006;69(9):1654-1661.
- 57 Futrakul N, Butthep P, Futrakul P. Altered vascular homeostasis in type 2 diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2009;31(3):207-210.
- 58 Bortoloso E, Del Prete D, Vestre MD, Gambaso G, Sa-ller A, Antonucci F; et al. Quantitative and qualitative changes in vascular endothelial growth factor gene expression in glomeruli of patients with type 2 dia-betes. *Euro J Endocrinol* 2004;150:799-807.
- 59 Nakagawa T, Sato W, Sautin YY, Glushakova O, Croker B, Atkinson MA; et al. Uncoupling of vascular endo-thelial growth factor with nitric oxide as a mecha-nism for diabetic vasculopathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:736-745.
- 60 Moriya T, Moriya R, Yajima Y, Steffes MW, Mauer M. Urinary albumin as an indicator of diabetic nephro-pathy lesions in Japanese type 2 diabetic patients. *Nephron* 2002;91(2):292-299.
- 61 Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, Nelson RG, Myers BS, Rennke HG; et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997;99(2):342-348.
- 62 Nankervis A, Nicholls K, Kilmartin G, Allen P, Rat-naik S, Martin FIR. Effect of perindopril on renal histomorphometry in diabetic subjects with micro-albuminuria: A three-year placebo controlled biopsy study. *Metabolism* 1998;47(Suppl 1):12-15.
- 63 Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, Nelson RG, Myers BD, Rennke HG; et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997;99:342-348.
- 64 Harris DC, Chan L, Schrier RW. Remnant kidney hypermetabolism and progression of chronic renal failure. *Am J Physiol* 1988;254:F267-F276.
- 65 Harris RC. Response of rat inner medullary collec-ting duct to epidermal growth factor. *Am J Physiol* 1989;256:F1117-F1124.
- 66 Breyer MD, Redha R, Breyer JA. Segmental distribu-tion of epidermal growth factor binding sites in rab-bit nephron. *Am J Physiol* 1990;259:F553-F558.
- 67 Zeng F, Singh AB, Harris RC. The role of the EGF fa-mily of ligands and receptors in renal development, physiology and pathophysiology. *Exp Cell Res* 2009;315:602-610.
- 68 Pines G, Köstler WJ, Yarden Y. Oncogenic mutant forms of EGFR: Lessons in signal transduction and targets for cancer therapy. *FEBS Lett* 2010;584(12): 2699-2706.
- 69 Chen J, Chen JK, Harris RC. EGF Receptor Deletion in Podocytes Attenuates Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(5):1115-1125.
- 70 Umanath K, Lewis BJ. Update on Diabetic Nephro-pathy: Core Curriculum. *Am J Kidney Dis* 2018;71 (6):884-895.
- 71 Intensive blood-glucose control with sulphonylu-reas or insulin compared with conventional treat-ment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-853.
- 72 Hermann Haller, Sadayoshi Ito, Joseph L. Izzo, Andr-zej Januszewicz, Shigehiro Katayama, Jan Menne; et al. For the ROADMAP Trial investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 20011;364:907-917.
- 73 Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer AM, Porush GJ, Rouleau LJ; et al. Impact of achieved blood pres-sure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170-2179.
- 74 Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF; et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephro-pathy: post hoc analysis from the Reduction of End-points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1540-1546.
- 75 Waanders F, Visser FW, Gans RO. Current concepts in the management of diabetic nephropathy. *Neth J Med* 2013;71(3):448-58.
- 76 Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Tem-prana. México; Secretaria de salud. 2009
- 77 Ruiz MR, Méndez DA. La Necesidad de planear y for-mar en México médicos subespecialistas en Nefro-logía. *Nefrología Mexicana* 2018;39;1:134-137.

- 78 Germán Fajardo Dolci, Javier Santacruz Varela, Carlos Lavalle Montalvo. La Formación de Médicos Especialistas en México Documento de Postura. Academia Nacional de Medicina. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Ed. Intersistemas, S. A. de C.V. 2015.
- 79 Organización Mundial de la Salud. Constitución de la Organización Mundial de la Salud. Nueva York: Organización Mundial de la Salud. 1946.
- 80 Yassi A, Kjellström T, de Kok T, Guidotti TL. Salud ambiental básica. México DF: Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, Organización Mundial de la Salud, Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. 2002.
- 81 Loyola E. Progress on children's environmental health in the Americas. Florence: International Conference for the Evaluation of Global Health Strategies. 2006.
- 82 Informe de la Directora General, 1998-2003. 2003. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Recuperado de: <https://www.who.int/dg/brundtland/es/>.
- 83 Rengifo Cuellar H. Conceptualización de la salud ambiental: Teoría y práctica (parte 1). Rev Peru Med Exp Salud Publica 2008;25(4):403-409.
- 84 Carlos A. Aguilar Salinas Sergio Hernández Jiménez Mauricio Hernández Ávila Juan Eugenio Hernández Ávila. Acciones para enfrentar a la Diabetes. Documento de Postura. Academia Nacional de Medicina. Consejo nacional de Ciencia y Tecnología. 2015 Edit. Academia Nacional de Medicina.
- 85 Jacobs-Van der Bruggen MA, Bos G, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Vijgen SM, Baan CA. Lifestyle intervention are cost effective in people with Different levels of diabetes risk. Results from a modeling study. Diabetes Care 2007;30:128-134.
- 86 Tuomilehto J, Lindstrom J, Erickson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne PP; et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
- 87 Cherney ZI, Bakris LG. Novel therapies for diabetic kidney disease. Kidney Int 2017;suppl 8:18-25.
- 88 Sharaf El Din UAA, Salem Mona M, Abdulazim Dina O. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression A review. J Adv Res 2017;8(4):363-373.
- 89 Hernández Jimenez S, Aguilar Salinas CA, Gómez Perez JA. Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales. Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(2):69-76.
- 90 Initial sequencing and analysis of the human genome. International Human Genome Sequencing Consortium. Nature 2001;409:860-921.
- 91 Rojo PJ, Moreno V, Ruiz GJ, Rodríguez PM, Rodríguez PD, Bosch RJ. Citoquinas y patología renal. Nefrología 1998;XVIII(1):32-41.
- 92 González P, Álvarez R, Álvarez V, Coto E. Variación genética y progresión de la insuficiencia renal. Nefrología 2003;XXIII (Supl 4):36-41.
- 93 Hibi K, Ishigami T, Kimura K, Nakao M, Iwamoto T, Tamura K; et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism adds risk for the severity of coronary atherosclerosis in smokers. Hypert 1997;30(2):574-579.
- 94 Reynolds MV, Bristow MR, Bush EW, Abraham WT, Lowes BD, Zisman LS; et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet 1993;342(8879):1073-1075.
- 95 Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. Lancet 1993;342:1085-1086.
- 96 Cambien F, Pirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou P, Arveiler D; et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature 1992;359: 641-644.
- 97 Álvarez R, Reguero JR, Batalla A, Iglesias CG, Cortina A, Álvarez V; et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. Cardiovasc Res 1998;40:375-379.
- 98 Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U; et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1994;330:1634-1638.
- 99 Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. Circulation 1994;90:2622-2628.
- 100 Jacobsen P, Rossing K, Rossing P, Tarnow L, Mallet C, Poirier O; et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and ACE inhibition in diabetic nephropathy. Kidney Int 1998;53:1002-1006.
- 101 Baboolal K, Ravine D, Daniels J, Williams N, Holmans P, Coles GA; et al. Association of the angiotensin I converting enzyme gene deletion polymorphism with early onset of ESRF in PKD1 adult polycystic kidney disease. Kidney Int 1997;52(3): 607-613.
- 102 Kumala P. Utilidad de los marcadores genéticos para predecir la diabetes tipo 1 en hermanos. Claves de Diabetología 2005;4(1):2-3.
- 103 Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G; et al. Genetics of type 1 diabetes: what's next? Diabetes 2010;59(7):1561-71.
- 104 Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator activated receptor gamma 2 Pro12Ala polymorphism. Diabetes 2002;51(8):2341-7.
- 105 Chowdhury TA, Dyer P, Kumar S, Barnett AH, Brain SC. Genetic determinants of diabetic nephropathy. Clin Sci 1999;96:221-230.
- 106 Rosales GR, López JJ, Núñez RN, González SE, Ramírez GS. Nefropatía por diabetes mellitus tipo 2: un rasgo multifactorial con umbral y su mapa morbido cromosómico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2010;48(5):521-530.
- 107 Ortega-Pierres LE, Gómez-García A, Rodríguez-Ayala E, Figueroa-Núñez B, Farías-Rodríguez VM, Hi-

- gareda-Mendoza AE; et al. Angiotensin-1 converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in a Mexican population with diabetic nephropathy. *Med Clin* 2007;129(1):6-10.
- 108 Nannipeieri M, Posadas R, Williams K, Polit E, Gonzalez-Villalpando C, Stern M; et al. Association between polymorphism of the atrial natriuretic peptide gene and proteinuria; a population based study. *Diabetología* 2003;46(3):429-432.
- 109 Palomo S, Gutiérrez ME, Díaz M, Sánchez R, Valladares A, Utrera D; et al. DD genotype of angiotensin-converting enzyme in type 2 diabetes mellitus with renal disease in Mexican mestizos. *Nephrology* 2009;14(2):235-239.