

NEFROPATIA DIABETICA

Dr. Cristóbal Santacruz
Universidad Central, Hospital Militar, Quito

1 INTRODUCCION DEFINICION

La Diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza metabólicamente por presentar hiperglucemia permanente o intermitente, debido a un déficit absoluto o relativo de insulina y por una degeneración vascular prematura, que puede localizarse en cualquier territorio arterial (1). La diabetes juvenil comienza generalmente durante los primeros años de vida, es insulino dependiente y puede complicarse con cuadros de cetosis, pudiendo detectarse siempre un déficit absoluto de insulina.

La diabetes del adulto comienza en edades más tardías, no da cuadros de cetosis y aunque los niveles de insulina basal pueden ser normales, la secreción de insulina determinada por una sobrecarga de glucosa está retrasada (2).

Las causas concretas que determinan la diabetes no se conocen. La argumentación a favor de factores genéticos especialmente en el adulto son importantes, 90% de concordancia en gemelos monocigotos y 50% para la diabetes juvenil (3).

Actualmente, la sobrevida alcanzada por los diabéticos es muy importante, gracias al descubrimiento de la insulina y los antibióticos. Pero esa sobrevida

tiene su costo, la nefropatía y retinopatía, que casi invariablemente presentan estos pacientes después de un determinado período de evolución.

Fueron Kimmestiel y Wilson, quienes en 1936 mostraron por primera vez (4) las lesiones renales histológicas que producía la diabetes, especialmente la glomeruloesclerosis nodular o de Kimmestiel-Wilson.

Pero, para que se produzcan las lesiones renales de la diabetes, es necesario que transcurra un tiempo de evolución variable desde el inicio de la diabetes, hasta dar manifestaciones clínicas de nefropatía, así también, entre el inicio de la nefropatía y la presentación de uremia en el paciente. (Cuadro 1)

EVOLUCION DE LA NEFROPATIA DIABETICA

— Tiempo medio de diabetes antes de la manifestación clínica de la nefropatía:

DIABETES JUVENIL 8-21 años. Media 15.5 años

DIABETES DEL ADULTO 2-37 años. Media 12.8 años

— Tiempo medio requerido entre el inicio de la enfermedad renal y su fase final (Uremia).

Tipo juvenil	—	2.8 años
Tipo adulto	—	3.1 años

(5) S. G. Massry, *Mephron* 23,2, 1979.

Más todavía, cualquiera de los diferentes elementos que conforman el tejido renal pueden ser alterados por la diabetes; vasos, glomérulos, túbulos, intersticio, papilas.

Sin embargo, básicamente se describen dos tipos de lesiones causadas por la diabetes en el riñón:

- a) Alteraciones en los vasos sanguíneos (arterias, arteriolas y capilares).
- b) Alteraciones decurrentes de infección e inflamación (pielitis, pielonefritis, necrosis papilar).

En los túbulos se han observado depósitos de glucógeno y lípidos a nivel de la membrana basal engrosada, que como no conocemos sus implicaciones clínicas, nos limitamos a enunciarlas.

2 INCIDENCIA

La diabetes es una enfermedad extremadamente frecuente, llegando afectar en un 5% a la población norteamericana y un porcentaje seguramente igual a los europeos (6, 7). Cada vez, conforme pasa el tiempo y debido a la gran sobrevida alcanzada por los diabéticos la uremia por nefropatía diabética va constituyéndose en la primera causa de admisión en los servicios de hemodiálisis y trasplante renal. No conocemos la incidencia en nuestro medio,

pero estimamos que no será mucho más baja, que las cifras mencionadas para otros países.

3 ENFERMEDAD VASCULAR

El proceso general que se encuentra en los vasos arteriales diabéticos, incluyendo los vasos renales consiste en: engrosamiento de la pared vascular y estrechamiento del lumen.

Pero, los procesos que llevan a engrosamiento de la pared vascular son diferentes, según el segmento vascular afectado, así:

3.1 Fibrosis de la íntima y deposición de lípidos (ateromatosis), en las arterias.

3.2 Hialinización de la íntima y de la media en las arteriolas.

3.3 Ensanchamiento de la membrana basal capilar y proliferación del tejido intercapilar (mesangio), en el glomérulo.

3.4 Las arterias más pequeñas frecuentemente están afectadas por lesiones proliferativas del endotelio (8) (microangiopatía).

3.1 ARTERIOSCLEROSIS

Arteriosclerosis de la arteria renal principal o de sus ramas segmentarias puede producirse, siendo más frecuente y más severa en diabéticos que en no diabéticos, de la misma edad (9,10). El estrechamiento de la arteria renal principal puede llevar a hipertensión isquémica renal (11). Recientemente se ha introducido el concepto, frecuentemente observado en clínica, que la dia-

betes preclínica puede estar asociada con severidad y frecuencia aumentadas, a la arteriosclerosis (11,12), al menos en las arterias coronarias y de las extremidades (13) y este hecho puede producir en el paciente, alteraciones patológicas en otros tejidos.

3.2 ARTERIOLOSCLEROSIS

Al igual que la arteriosclerosis, la arteriolosclerosis es un proceso más frecuente y más severo en diabéticos, que en no diabéticos, de la misma edad. Puede ocurrir a cualquier edad y generalmente envuelve las arteriolas aferente y eferente, como uno de los rasgos histológicos que caracterizan diabetes.

La relación entre arteriolosclerosis e hipertensión arterial es todavía más compleja en diabéticos que en no diabéticos. En los no diabéticos la arteriosclerosis está casi siempre acompañada por hipertensión arterial, mientras muchos diabéticos pueden mostrar hialinización de arteriolas y permanecer normotensos. (14) Bell propone que en estos pacientes, la hialinización se debe a la diabetes por sí y que la hipertensión en la diabetes, seguiría al estrechamiento de las arteriolas. Esto explicaría el aumento de frecuencia de hipertensión, en la diabetes.

Sin embargo, la hipertensión y nefrosclerosis malignas, son raras en la diabetes (15).

3.3 GLOMERULOESCLEROSIS

(Formas histológicas)

Con el término glomeruloesclerosis diabética, se han identificado las dife-

rentes formas histológicas de la diabetes, siendo cuatro las conocidas:

3.3.1 Glomeruloesclerosis nodular

3.3.2 Glomeruloesclerosis difusa

3.3.3 Engrosamiento de la membrana basal capilar y de la cápsula de Bowman.

3.3.4 Lesiones exudativas o hialinas

3.3.1 GLOMERULOESCLEROSIS NODULAR

Es la forma originalmente descrita por Kimmestiel y Wilson (16) y que llamaron glomeruloesclerosis intercapi-lar. Actualmente se admite que los nódulos aparecen en el tejido intercapilar o mesangio. Los nódulos se ubican en la periferia de los glomérulos, lejos del hilio glomerular, ocupando el centro de los lóbulos individuales. Varían considerablemente en tamaño y número por glomérulo (fig. 1). Su forma es generalmente ovalada y su textura ligeramente fibrilar. Inicialmente los nódulos pueden ser ligeramente celulares, tornándose acelulares conforme pasa el tiempo. Las lesiones nodulares, generalmente están asociadas a lesiones difusas y formas transicionales, son frecuentemente observadas.

En su totalidad, la forma nodular constituye aproximadamente un 20% de los casos y no son patognomónicos de diabetes, ya que se encuentran en otras enfermedades.

3.3.2 GLOMERULOESCLEROSIS DIFUSA

Consiste en un engrosamiento de las ramas del tallo mesangial, desde el hi-

lio, hasta los lóbulos periféricos. (fig. 2) El engrosamiento del tallo es finamente granular y se tinciona de la misma manera que el mesangio normal. La microscopía electrónica muestra que el engrosamiento del mesangio estaría causado por aumento en el número y volumen de los elementos que conforman la matriz mesangial (17, 18, 19), pudiendo haber aumento del número de células mesangiales, aunque esto último, ha sido cuestionado (20). Conforme la lesión progresa, las células mesangiales son reemplazadas con aumento de la matriz mesangial. Cuando observados con microscopía electrónica, las lesiones nodulares no son más que la forma más avanzada de la enfermedad difusa.

La forma difusa de la glomeruloesclerosis, representa el 75% de los casos.

3.3.3 ENGROSAMIENTO DE LA MEMBRANA BASAL CAPILAR

La microscopía electrónica también ha permitido observar que la membrana basal se encuentra frecuente y precozmente engrosada. Este engrosamiento coincide, aunque no siempre, con el grado de aumento de la matriz mesangial.

Al parecer, el engrosamiento de la membrana basal va en aumento conforme la evolución de la enfermedad y si bien que, al principio incluso puede ser focal, posteriormente se hace difuso, alcanzando entre 5 a 10 veces más del grosor normal, fase en la que es visi-

ble, incluso, con el microscopio óptico (21).

El lumen capilar de los glomérulos afectados por esclerosis gradualmente se van comprimiendo, pero permanecen patentes hasta estados bastantes tardíos de la enfermedad. Algunos capilares pueden presentar dilataciones aneurismáticas (22), especialmente aquellos que se encuentran rodeando lesiones nodulares.

3.3.4 LESIONES EXUDATIVAS O HIALINAS

Constituyen un grupo poco frecuente de lesiones en la glomeruloesclerosis diabética. Básicamente consisten de un material eosinofílico homogéneo o débilmente granular, situado en el lumen capilar, en el espacio de Bowman o agregado a la cápsula de Bowman (capsular drop). Este material es bastante similar al observado en las arteriolas hialinizadas.

Los depósitos hialinos no son específicos de diabetes, pero en esta patología son bastante abundantes y pueden encontrarse en cualquier fase de la enfermedad.

4 PATOGENESIS

La lesión básica de la glomeruloesclerosis diabética puede ser concebida como la acumulación de excesivas cantidades de membrana basal y matriz mesangial en el glomérulo. Si bien que de aspecto normal, este material puede tener función alterada.

Análisis químicos han demostrado la presencia de proteínas, carbohidratos y lípidos en la estructura de los glomérulos normales y diabéticos. La hidrólisis protéica revela cantidades considerables de hidroxiprolina, aminoácido característico del colágeno (23). La membrana basal y probablemente la matriz mesangial, es una escleroproteína, constituida de un tipo especial de colágeno (24) rico en hidroxiprolina e hidroxilisina. Los glomérulos diabéticos contienen una más alta proporción de hidroxiprolina (25) e hidroxilisina, (26) que el glomérulo normal.

Los carbohidratos constituyen una pequeña proporción del peso en seco de la membrana basal, entre 7 y 10%. Los principales componentes son glucosa y galactosa y sus hexosaminas (aunque manosa y ácido siálico también están presentes). La importancia de estos carbohidratos reside en la formación que producen, asociados a proteínas, de mupolisacáridos, mucoproteínas y glicoproteínas, sustancias que se conocen como "carbohidratos estructurales". Algunos carbohidratos son parte de la molécula de colágeno y algunos son agregados a las glicoproteínas, que probablemente constituyen la "sustancia fundamental" en la que el colágeno es embebido, o con el que se combina químicamente, para formar un gel compacto.

La proporción de carbohidratos en relación con las otras sustancias está ligeramente aumentada en pacientes con glomérulosclerosis diabética, pero este ligero aumento puede ser importante desde el punto de vista fun-

cional. Esto se debería a un aumento de las unidades de disacáridos (glucosagalactosa) (27) agregadas a las moléculas de colágeno, vía ligación con hidroxilisina. Pero en términos absolutos, la cantidad de carbohidratos está muy elevada en los glomérulos diabéticos, pudiendo ser el resultado de sobreproducción, o disminución del metabolismo (turnover).

Las teorías para explicar la acumulación excesiva de carbohidratos estructurales son dos:

4.1 Defecto metabólico causado por deficiencia absoluta o relativa de insulina, que da como resultado hiperglicemia.

4.2 Anormalidad genética, paralela, pero independiente del defecto metabólico (28).

5 CUADRO CLINICO DE LA NEFROPATIA DIABETICA

5.1 ALTERACIONES RENALES PRECOCES

En 1959, Stalder (29) mostró que el filtrado glomerular estaba aumentado, en pacientes jóvenes con diabetes, poco después de comenzada la enfermedad, manteniéndose por un tiempo variable, de acuerdo al control metabólico y la evolución de la enfermedad. Actualmente se acepta en las primeras fases evolutivas de la diabetes, un aumento de hasta el 40% del filtrado glomerular, en menor proporción crece la fracción de filtración (30.31) y los datos sobre flujo plasmático permanecen en controversia (32 33); mientras el Tm

de glucosa aumentaría, lo que sería interpretado como que el balance glomerulotubular permanece intacto (34). Correlativamente, se ha encontrado un aumento del tamaño renal determinado radiológicamente, con pesos calculados superiores hasta en un 20% a los con-

troles comparados. Histológicamente se aprecia un aumento del tamaño glomerular y de la superficie de filtración, aunque no aumente el número de células, lo que demostraría una auténtica hipertrofia renal (35, 36) (Cuadro 2)

Cuadro 2 ALTERACIONES RENALES EN LA DIABETES

ESTADIOS	F.G.	F.F.	PROTEINURIA	M.B.	N.D.	T. DE EVOLUC.
Estadio I	↑	↑	No	Normal	No	2 años
Estadio II	↑ ↓	↓ ↑	10mg/100ml	Aumentada mínima		2 a 20 años
Estadio III	↓	↓	15mg/100ml	Aumentada	Si	Ulterior

F. G. = Filtración glomerular F. F. = Fracción filtrada M. B. = Membrana basal
 N. D. = Nefropatía difusa.

No se conocen en forma concluyente los factores que estarían implicados en estos hallazgos de la diabetes en sus fases iniciales. Probablemente la hormona de crecimiento, que suele estar aumentada en los diabéticos juveniles, condicione un aumento del filtrado glomerular y del flujo renal (37).

En las primeras fases de la nefropatía diabética no existe proteinuria y se correlacionaría con el espesor normal de la membrana basal y con la hipertrofia renal.

Quizá en unos 2 años, luego de iniciada la enfermedad, se podría detectar por medio de técnicas muy sensibles proteinurias, que si bien clínicamente no tienen significación, menores de 10 mg%, cuando comparados con sujetos sanos son estadísticamente significati-

vas (38, 39) y que se intensifican, con el ejercicio (40). Paralelamente a la aparición de la proteinuria y al mismo tiempo, se pueden detectar aumento en el espesor de la membrana basal glomerular, cuando se hacen observaciones, con microscopio electrónico. (41)

La proteinuria de las primeras fases de la diabetes parece depender sólo de un aumento de permeabilidad glomerular, precedida de un engrosamiento inicial mínimo de la M.B., que sería el estadio inicial de la glomeruloesclerosis diabética, que se perpetúa y progresa, con aumento de matriz mesangial y otros mecanismos menos bien esclarecidos.

La incidencia de proteinuria como manifestación inicial de nefropatía, varía en un amplio rango (4 a 90%) y de-

pende más de la sensibilidad del método utilizado (42). La proteinuria se correlaciona bien con el grado de envolvimento glomerular y mejor con la forma difusa que con la forma nodular. Síndrome nefrótico no se observa frecuentemente en la diabetes, pero, siendo la diabetes una enfermedad de incidencia alta, es una causa frecuente de síndrome nefrótico en la población adulta. Sin embargo, un paciente diabético no está exento de sufrir una glomerulonefritis membranosa, que tendría un mejor pronóstico, que el proporcionado por la glomerulosclerosis. (43, 44)

Una vez instalada la proteinuria, la enfermedad renal se acelera y la proteinuria tiene tendencia a aumentar. Hematuria microscópica se desarrolla concomitantemente.

Hipertensión arterial se observa en el 75% de pacientes proteinúricos y se trata de una manifestación relativamente tardía, que se correlaciona bien con el grado de estrechamiento arteriolar, antes que con la glomerulosclerosis.

Asimismo, la disminución de la filtración glomerular (uremia) se relaciona mejor con la enfermedad glomerular (45).

A mayor grado de proteinuria, más rápidamente se desarrolla insuficiencia renal (46).

Un 66% de diabéticos jóvenes morirán en insuficiencia renal, pero el 25% de diabéticos adultos morirán por esta misma causa siendo la mortalidad más alta producida en este grupo, por enfermedad arterial coronaria, ya que la frecuencia y severidad de la arteriosclero-

sis aumenta en pacientes diabéticos con enfermedad renal (46,47).

6 TRATAMIENTO

Se hace necesario para corregir ciertas anomalías que se van presentando en el curso de la enfermedad:

Insuficiencia cardíaca que puede ser secundaria a hiperhidratación, por retención acuosa secundaria a disminución de la filtración glomerular y que puede responder a los diuréticos; o bien tener como origen la hipertensión arterial que acompaña a la diabetes, en cuyo caso, el control de la hipertensión se torna indispensable, con el uso de drogas hipotensoras, que mejor indicadas estén en el caso particular, a resolver.

Es indispensable mantener el control de la glicemia dentro de un rango lo más normal posible, ya que si bien parece no intervenir en la evolución de la nefropatía y retinopatía, muchas otras complicaciones pueden evitarse con este control.

Cuando instalada la fase urémica, deben implementarse todos los cuidados propios del urémico: dieta con proteínas de alto valor biológico, control precoz de procesos infecciosos monitorización del potasio plasmático, etc.

El enfoque más adecuado para tratar renales crónicos diabéticos, es la hemodiálisis seguida de trasplante renal. El trasplante renal debe ser realizado en una fase precoz, cuando el clearance de creatinina sea de 10 ml/min, es decir, mientras el proceso degenerativo vascular diabético no haya evolucionado, a una fase donde los accesos vasculares

para hemodiálisis se tornan difíciles de conseguir y las anastomosis vasculares para el trasplante sean viables, es decir y en lo posible, el trasplante en diabéticos debe realizarse precozmente, para evitar las complicaciones vasculares, cardíacas, oculares, y neurológicas, que se producen en esta enfermedad (48).

7 ALTERACIONES DECURRENTES DE LA INFECCION EN LA DIABETES

La aumentada sensibilidad y gravedad de infecciones urinarias en pacientes diabéticos, es bien conocida, así como también su mayor exposición a maniobras instrumentales de la vejiga. La incidencia de pielonefritis aguda en al era preantibiótica, sin dudas, debió ser muy alta en estos pacientes.

Asimismo, la bacteriuria asintomática es 2 a 3 veces más frecuente en diabéticos.

La pielonefritis puede dar cambios histológicos específicos en la biopsia renal (49), desde que la muestra tomada corresponda a tejido renal enfermo, lo que ni siempre se consigue.

La situación es más compleja todavía, en casos de pielonefritis crónica, que debe seguir a la forma aguda, desarrollada insidiosamente.

Muchas lesiones consideradas infecciosas crónicas podrían ser producidas por isquemia crónica, así, la degeneración tesidual acompañada de necrosis.

La frecuencia reportada de pielonefritis crónica en autopsia varía ampliamente, entre 2 a 20% (50).

En vista de la gran susceptibilidad y exposición más frecuente de los diabéticos a la infección, medidas precoces de diagnóstico y tratamiento deben ser tomadas en base a apreciaciones clínicas bien orientadas.

8 NECROSIS PAPILAR

Esta complicación es varias veces más frecuente en diabéticos, que en la población general. Las otras dos causas que producen esta complicación son: obstrucción urinaria y abuso de analgésicos.

Morfológicamente la necrosis papilar tiene la apariencia de un infarto anémico que envuelve la parte interna de la médula y de la papila. Las papilas necróticas pueden ser recuperadas en muestras de orina. La necrosis papilar generalmente se asocia con infección severa, aunque la infección también, puede desarrollarse secundariamente a la obstrucción del flujo urinario, por las papilas necróticas desprendidas. La obstrucción vascular, especialmente de las venas, parece jugar un papel importante en la patogénesis de la necrosis papilar. Los pacientes diabéticos son muy sensibles a presentar esta complicación, ya que conllevan los dos factores de riesgo: enfermedad vascular y tendencia a infecciones.

El diagnóstico clínico de necrosis papilar es difícil, pero puede sospecharse en diferentes circunstancias, en pacientes diabéticos que tienen:

- a) Infección urinaria aguda o una exacerbación de una infección crónica.
- b) Acidosis complicada con pielonefritis y uremia.
- c) Uropatía obstructiva con signos súbitos de infección.
- d) Antecedentes de uso de grandes cantidades de fenacetina u otros analgésicos.
- e) Uremia súbita de causas indeterminadas.

Generalmente estos pacientes presentan un estado tóxico muy importante, acompañado de cólico, más hematuria con fragmentos de papila en la orina.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Churg, J. y Dolger, H.: Diabetic renal disease. In: Martínez-Maldonado, M. Tratado de Nefrología, Salvat, 855-859. 1981.
- 2 Casado Pérez, S.: El riñón en la diabetes mellitus. In: Martínez-Maldonado, M. Tratado de Nefrología, Salvat, 1054. 1981.
- 3 Tattersall, R.B. y Pike, D.A.: Diabetes in identical twins. *Lancet*, II, 1120, 1972.
- 4 Churg, J. — ob. cit.¹
- 5 Tattersall, R.B. — ob. cit.³
- 6 Plamberg, P. E.: Diabetes retinopathy. *Diabetes*, 26, 703, 1977.
- 7 Echwege, E.: Valleran, A.J.; Rosellin, G.; Glaude, J.; Warnel, J. y Richard, J.: Diabetes and coronary heart disease: epidemiological study. *Diab. Epid. Eur.* vol. 1, 124 Stuttgart, 1975.
- 8 Goldberg, S.: Alex, M.; Joshi, R. A. and Blumenthal, H. T.: Non-atheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus. *Diabetes* 8, 261, 1959.
- 9 Bell, E. T. A post mortem study of vascular disease. *A. A. Arch. Pathol.* 53: 444, 1952.
- 10 Plamberg, P.E. — ob. cit.⁶
- 11 Braunsteiner H.; Di Pauli, R.; Sailer, S. y Saudhofer, F. Hyokardin farkt und latent diabetische stoffeschellage. *Klin. Wochenschr.* 43: 585, 1965.
- 12 Herman, W. V. y Gorlin, R.: Premature coronary artery disease and preclinical diabetic state. *Am. J. Med.* 38, 481, 1965.
- 13 Bell, E. T. — ob. cit.⁹
- 14 Bell, E. T. — ob. cit.⁹
- 15 Bell, E. T. — ob. cit.⁹
- 16 Kimmellstiel, P. y Wilson, C.: Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am. J. Pathol.* 12: 83, 1936.
- 17 Bergstrand, A. y Bucht, H.: Electromicroscopic investigation on the glomerular lesions in diabetes mellitus (diabetic glomerulosclerosis). *Lab. Invest.* 6: 293, 1957.
- 18 Dachs, S.: Churg, J.: Mautner, W. y Grishman, E. Diabetic nephropathy. *Am. J. Pathol.* 44: 155, 1964.
- 19 Farquhar, M. G.: Hopper, J., Jr. y Moon, H.D.: Diabetic glomerulosclerosis, electron and light microscopic studies. *Am. J. Pathol.* 35: 721, 1959.
- 20 Kimmellstiel, P. — ob. cit.¹⁶
- 21 Dachs, S. — ob. cit.¹⁸

Los hallazgos urográficos son característicos.

El pronóstico es mejor en no diabéticos que en diabéticos (51). La terapia intensiva con antibióticos, ha permitido la sobrevivencia de estos pacientes en los días actuales. El único problema residual sería rellenar el defecto en el sistema caliceal visto en el pielograma y que en ocasiones puede calcificar. Ocasionalmente, al tratamiento energético con antibióticos, puede ser necesario añadirse, tratamiento dialítico temporal.

- 22 Allen, A. C.: So-called intercapillary glomerulosclerosis. A lesion associated with diabetes mellitus: morphogenesis and significance. *Arch. Pathol.* 32: 33, 1941.
- 23 Bonting, S. L.; Debruin, H.; Pollack, V. E.: Quantitative histochemistry of the nephron: VI Hydroxy oline in the human glomerulus. *J. Clin. Invest.* 40: 177, 1961.
- 24 Kefalides, N. A.: Structure and biosynthesis of basement membranes. *Int. Rev. Connect. Tissue Res.* 6: 63, 1973.
- 25 Bonting, S. L. — ob. cit.²³
- 26 Beisswenger, P. J. y Spiro, R. G.: Studies on the human glomerular basement membrane: composition, nature of the carbohydrate huits and chemical changes in diabetes mellitus. *Diabetes* 22: 180, 1973.
- 27 Beisswenger, P. J. — ob. cit.²⁶
- 28 Abdulhayoglu, S. y Marble, A.: Necrotizing renal papilitis (papillary necrosis) in diabetes mellitus. *Am. J. Med. Sci.* 248: 623, 1964.
- 29 Stalder, G. y Scimidt, R.: Severe functional disorders of glomerular capillares and renal hemodynamics in treated diabetes mellitus during childhood. *Am. Pediatr.* 193: 129, 1959.
- 30 Mogensen, C.: Glomerular filtration rate and renal plasma flow in short term and long term juvenile diabetes. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 28: 91, 1971.
- 31 Ditzel y Junker, K.: Abnormal glomerular filtration rate renal plasma flow and renal protein excretion in recent and short term diabetics. *Br. Med. J.* 2: 13, 1972.
- 32 Mogensen, C. — ob. cit.³⁰
- 33 Ditzel, J. — ob. cit.³¹
- 34 Mogensen, C.: Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal haemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 28: 91, 1971.
- 35 Mogensen, R. E. y Anderson, M. J. E.: Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes* 22: 706, 1973.
- 36 Osterby, R. y Gundersen, H. J.: Glomerular size and structure in diabetes mellitus. Early abnormalities. *Diabetologia* 11: 225, 1975.
- 37 Corvilein, J. y Abremow, M.: Some effect of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man. *J. Clin. Invest.* 41: 1230, 1962.
- 38 Keen, H.; Chlouverakis, C.; Fuller, J. y Jarret, R.: The concomitant of raised blood sugar: studies in newly detected blood pressure and their relation to blood sugar levels. *Guy's Hosp. Rep.* 118: 247, 1968.
- 39 Parving, H. H.: The effect of metabolic regulation on microvascular permeability to small and large molecules in short term juvenile diabetics. *Diabetologia* 12: 161, 1976.
- 40 Mogensen, C. E.: Urinary albumin excretion in early and long-term juvenile diabetics. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 28: 183, 1971.
- 41 Osterby, R.: Early bacteriuria in diabetic and non diabetic out patients. *Acta Med. Scand. (Suppl.)* 574: 1, 1975.
- 42 Keen, H. y Chlouverakis, C.: Urinary albumin excretion and diabetes mellitus. *Lancet* 2: 1155, 1964.
- 43 Balodimos, M. C.: Diabetic nephropathy. In: Marble, A.; White, P. Bradley, R. F. y Karyy, L. P. (eds.), *Joslin Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lea - Febiger, 1971. Pp. 526-651.
- 44 Ehrenreich, T.; Grischman, E. y Churg, J.: Glucose dysmetabolism and membranous nephropathy. (abstract.) *Am. J. Pathol.* 74: 334, 1974.
- 45 Ducrey, J.; Fabre, J.; Balain, L.; Leblanc, A. y Duvivier, E.: Proteinuria in maturity-on-set diabetes. *Scweiz. Med. Wochenschr.* 105: 1138, 1975.
- 46 Balodimos, M. C. — ob. cit.⁴³
- 47 Bell, E. T.: Renal vascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes* 2: 376, 1953.
- 48 Keen, H. — ob. cit.⁴²
- 49 Brun, C.; Raaschan, F. y Eriksen, K. R.: Simultaneous bacteriologic studies of renal biopsies and urine. In: Kass, E. N.

- (ed.) Progress in Pyelonephritis. Philadelphia: Davis, 1935. Pp. 461.
- 50 Kimmestiel, P.; Kim, O. J.; Bires, J. A. y Willman, K.: Chronic pyelonephritis. Am. J. Med. 30: 589, 1961.
- 51 Abdulhayoglu, S. — ob. cit. 28

Agradezco a María Rodríguez, mi colaboradora de siempre, sin su ayuda no sería posible concluir este trabajo.