

ENFERMEDAD RENAL DIABETICA.

JORGE EDUARDO RICO FONTALVO

Medicina Interna- Nefrología- Gerencia en Salud y Seguridad social. Diplomado en Ultrasonografía e Intervencionismo renal. Nefrólogo del Programa FMEXPRESS-TEPC. Fresenius Medical Care- Medellín. Expresidente de la Asociación Colombiana de Nefrología e HTA. Profesor Adscrito Universidad CES. Jorgericof@yahoo.com

INTRODUCCION.

La enfermedad renal diabética (ERD) ocurre en pacientes con diabetes Mellitus (DM) y compromiso de la función renal, que puede ser explicado por varias causas, como nefroesclerosis hipertensiva. El termino Nefropatía diabética (ND), se utiliza exclusivamente para señalar las lesiones renales originadas por lesión microangiopática o de los pequeños vasos. Por lo tanto, la ND es una complicación vascular crónica, exclusiva de la diabetes mellitus, en la que se afecta la microcirculación renal desencadenando una serie de alteraciones funcionales y estructurales principalmente a nivel glomerular. El cuadro clínico de la ND se caracteriza por proteinuria persistente, hipertensión arterial y deterioro progresivo de la función renal. Hoy en día, el termino más usado es el de ERD, por lo que es una definición más general que abarca los pacientes diabéticos que tengan compromiso renal (1).

La ERD constituye una de las complicaciones más importantes de la diabetes mellitus con repercusiones definidas en la calidad de vida de los pacientes y en el pronóstico global de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA.

La prevalencia de la Diabetes Mellitus (DM) sigue aumentando a nivel mundial, con el consecuente aumento de mortalidad y morbilidad. La Federación internacional para la Diabetes, estima que la prevalencia global de DM para el año 2015 se encontraba alrededor del 9 % en la población adulta entre los 20 y 79 años. Se estima que para el año 2040 la población afectada alcanzara a 642 millones de personas. Este aumento en la prevalencia se explica por el envejecimiento de la población, el desarrollo económico, la alimentación no saludable y el aumento del sedentarismo. (2)

Las complicaciones de la DM se han dividido tradicionalmente en complicaciones macrovasculares (por ejemplo, enfermedad cardiovascular) y las microvasculares (compromiso renal y de la retina).

La ERD constituye una de las complicaciones que padece el paciente con DM y que marca pronóstico en estos pacientes. Se acepta generalmente, que 25 a 40% de los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 desarrollarán ERD.

La incidencia de la ERD se ha duplicado en la última década debido principalmente al aumento de la prevalencia de la DM 2. La ERD ahora es la causa del 45% de casos nuevos de enfermedad renal crónica terminal en los Estados Unidos. La hipertensión y las enfermedades glomerulares ocupan el segundo y tercer lugar respectivamente.

La prevalencia de la Enfermedad Renal Diabética (ERD) es cada vez mayor como consecuencia del alarmante incremento en la incidencia y prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) registrado en las últimas décadas. Hay que destacar, que estos datos de prevalencia también varían de acuerdo con variables étnicas y de raza. Por ejemplo, los Afroamericanos, los nativos americanos y los mexicano- americanos tienen más riesgo que los Americanos Europeos. (2)

DATOS EPIDEMIOLOGICOS LOCALES

Según los datos de la cuenta de alto costo, En Colombia, 1.012.002 de personas tenían diagnóstico de DM, siendo la prevalencia de DM de 2 casos x cada 100 habitantes (año 2016). De toda esta población con diagnóstico de DM, la gran mayoría son mujeres (58%). En cuanto a datos de incidencia de la DM, esta cifra es muy preocupante a nivel mundial y también en nuestro país. Para el año 2016, la incidencia reportada fue de 1.9 casos x cada 1000 habitantes (93.642 casos nuevos diagnosticados en el año 2016) (3).

En cuanto a datos sobre la Enfermedad renal crónica (ERC) en Colombia, para el año 2016, la prevalencia reportada fue de 2.7 casos x cada 100 habitantes, siendo un total de 1.312.180 personas con diagnóstico de ERC en cualquiera de sus estadios. También se conoce, que, del total de esta población con ERC, había 26.920 personas con ERC estadio 5, de las cuales la gran mayoría están en programas de Hemodiálisis (19.388 pacientes). La incidencia de ERC (año 2016) fue de 7.4 casos x cada 1000 habitantes (359.222) casos nuevos diagnosticados (3).

En cuanto a la etiología, la DM junto a la hipertensión arterial (HTA), siguen siendo las principales causas de ERC en Colombia (3).

En resumen, los datos anteriormente reportados tanto a nivel mundial como para nuestra epidemiología local son realmente alarmantes, confirmando que una de las causas más frecuentes de ERC es la DM.

FISIOPATOLOGIA.

La Enfermedad renal diabética resulta de la interacción compleja de factores genéticos, metabólicos, hemodinámicos, inflamatorios y profibróticos (1).

En relación con los factores genéticos su importancia resalta al observar la alta prevalencia de ND en poblaciones especiales como los nativos americanos y mejicanos. También se hace evidente la predisposición a su aparición cuando se observa la alta probabilidad de desarrollar ERD en hijos de pacientes con ERD (4,5,6,7).

Respecto a los factores metabólicos la situación determinante para la aparición de las diferentes complicaciones en los diabéticos es la presencia de hiperglucemia crónica, de allí que el mal control glucémico es el requisito fundamental para que empiece la cascada de eventos tisulares que terminarán por lesionar los órganos susceptibles. Los niveles elevados de azúcar extracelular facilitan la modificación estructural de diversas moléculas tisulares formando los Productos Avanzados de Glicosilación (AGE's en la literatura americana), productos que afectan la estructura y función de la matriz extracelular en distintos tejidos. La mayoría de las células limita el ingreso del azúcar a sus compartimientos intracelulares por diversos mecanismos, sin embargo, hay 3 grupos celulares especialmente vulnerables a la aparición de hiperglucemia intracelular en presencia de hiperglucemia extracelular crónica, estas células son las endoteliales, mesangiales y las células de Schawn (1).

En presencia de hiperglucemia intracelular se produce un estímulo en la oxidación de la glucosa en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, dando lugar a la presencia de más donadores de electrones (NADH y FADH₂), con aumento en su flujo a través de la cadena transportadora mitocondrial, generándose un alto potencial de membrana mitocondrial, lo cual inhibe el transporte de electrones en el complejo III, y aumento en la vida media de radicales libres intermedios de la coenzima Q, los que dan lugar a un aumento de la conversión de oxígeno a radicales superóxido. **Ver figura 1.**

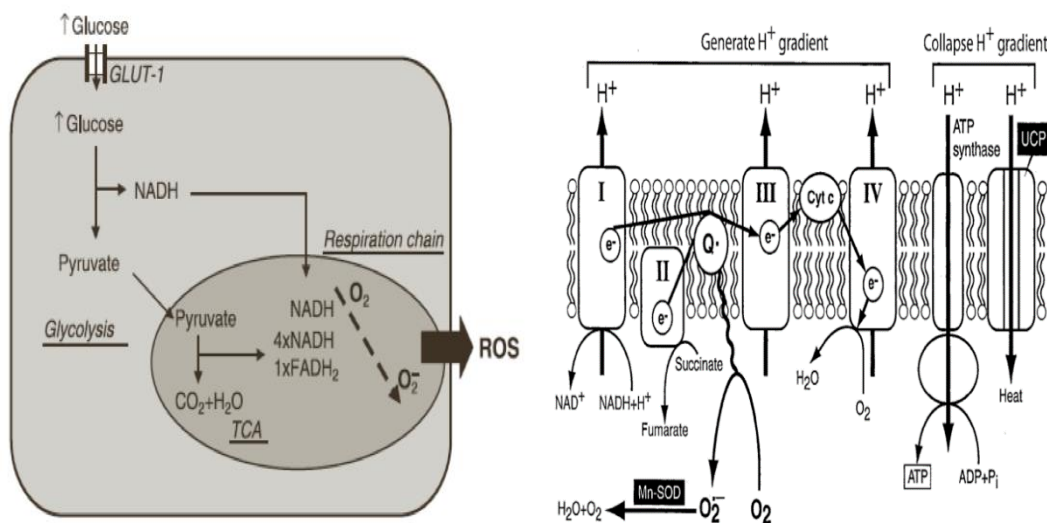


FIGURA 1. Proceso que lleva a la generación de radicales superóxidos. Hiperglucemia lleva a producción de superóxido por la cadena traspportadora de electrones mitocondrial.

Los radicales superóxido en exceso inhiben la enzima Glicerualdehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), necesaria para la conversión de gliceraldehido a difosfogliceraldehido en la vía del

metabolismo de la glucosa, produciendo un aumento de los precursores en la vía glucolítica los que posteriormente se encauzan por 4 vías metabólicas alternas todas relacionadas con lesión tisular: **Ver figura 2.**

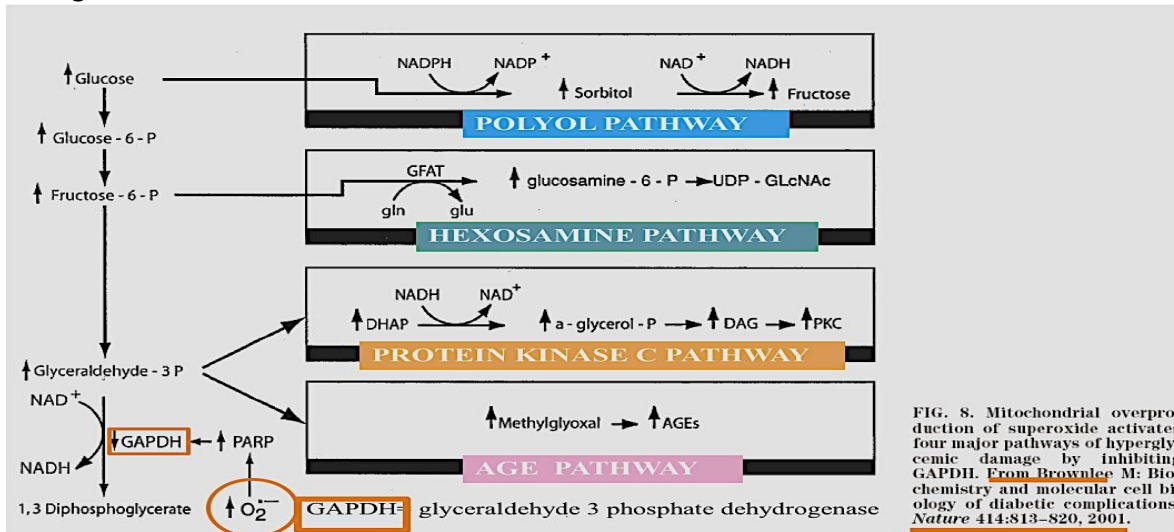


FIG. 8. Mitochondrial overproduction of superoxide activates four major pathways of hyperglycemic damage by inhibiting GAPDH. From Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813-820, 2001.

Figura 2. Tomado de Brownlee (Nature 2001).

1. Flujo incrementado por la vía de los polioles y actividad de la Aldosa Reductasa (AR). Normalmente la AR tiene poca afinidad por la glucosa, pero, en presencia de hiperglucemia intracelular, la AR reducirá la glucosa a sorbitol el cual posteriormente es oxidado a fructosa, proceso en el cual se consume el cofactor NADPH. La presencia de Sorbitol el cual no difunde fácilmente a través de las membranas celulares inducirá un efecto osmótico con edema celular. Con la disminución del NADPH y aumento del NADP se afecta la capacidad celular de regenerar los niveles de Glutati6n reducido el cual es un importante antioxidante intracelular.
2. Aumento en la formaci6n de productos avanzados de la glicosilaci6n (AGE's) a nivel intracelular. El Gliceraldehido-3-fosfato que se encuentra incrementado es el sustrato para la formaci6n de Metilglioxal, este es el principal precursor intracelular en la formaci6n de Productos Avanzados de Glicosilaci6n (AGE's).
3. Activaci6n de la Proteina Kinasa C (PKC) inducida por la hiperglicemia. El mismo Gliceraldehido-3-fosfato se transforma en Diacilglicerol, principal activador de la vfa cl6sica de la Proteina Kinasa C (PKC). La PKC activa la Fosfolipasa A2 aumentando la producci6n de Prostaglandina E2 y de Tromboxano A2 los cuales modifican la permeabilidad vascular, favorecen la trombog6nesis y modulan la respuesta vascular a la Angiotensina II.
4. Aumento del flujo por la vfa de la hexosamina y posterior modificaci6n de las prote6nas por la N-Acetilglucosamina. La Fructosa-6-fosfato es convertida enzim6ticamente en Glucosamina-6-fosfato y posteriormente en UDP (uridindifosfato)-N-Acetilglucosamina. Esta 6ltima es el centro de una intensa investigaci6n ya que ha sido asociado tanto con efectos cardioprotectores como con injuria celular.

A nivel renal, los mecanismos patogénicos anteriormente descritos explican las alteraciones presentes a nivel de las células endoteliales y mesangiales. La hiperglucemia además estimula la expresión de renina y angiotensinogeno en las células mesangiales y tubulares lo que resulta en un aumento en la concentración local de Angiotensina II (AT II) que induce la expresión de diversas citoquinas y factores de crecimiento a través de distintas vías autocrinas y paracrinas, lo cual estimula la generación de diversos factores inflamatorios y profibróticos (8).

Histopatológicamente, a nivel renal, todos estos cambios se traducen en depósitos de matriz extracelular (principalmente en el mesangio), además engrosamiento de la membrana basal glomerular, cambios proliferativos, atrofia tubular, que finalmente se traducen en fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis (vía final común de muchas enfermedades renales) (1). **Ver figura 3**

3

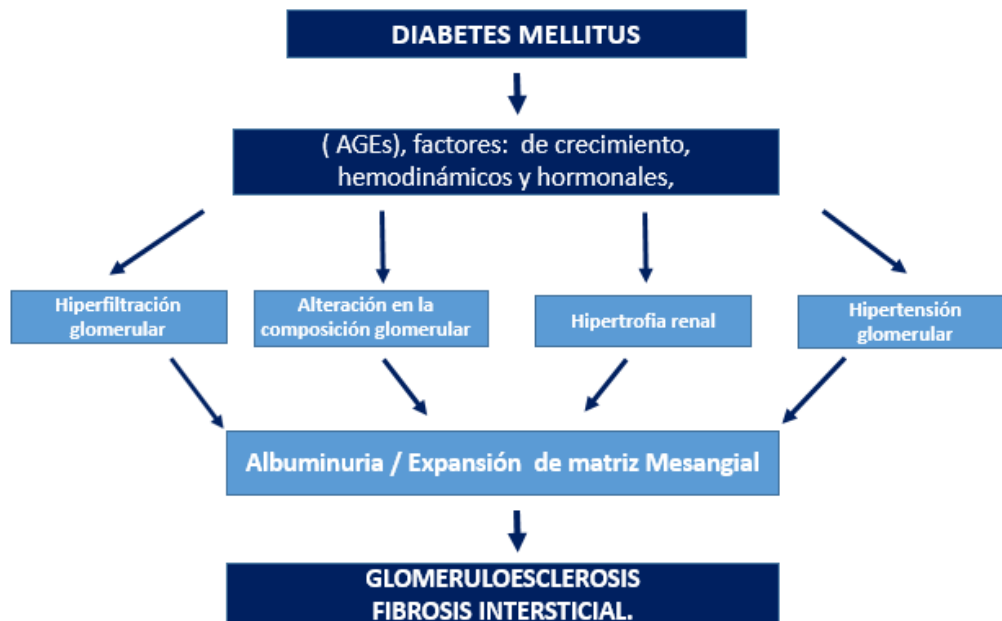


Figura Numero 3. Resumen de fisiopatología de la ERD.

Los factores hemodinámicos que intervienen en la generación de ERD dan lugar a hiperfiltración glomerular, hipertensión glomerular, hipertrofia renal y alteraciones en la composición glomerular, que se manifiestan clínicamente como albuminuria e hipertensión arterial sistémica.

Dos alteraciones hemodinámicas han sido identificadas: activación del feedback (retroalimentación) túbulo glomerular y del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

La retroalimentación tubuloglomerular es un proceso fisiológico, gracias al cual la nefrona puede regular el filtrado glomerular. Cuando este último se eleva en forma desproporcionada se aumenta el aporte de sodio a los segmentos distales, siendo identificado por las células de la macula densa, con posterior liberación local de adenosina, quien genera vasoconstricción de la arteriola aferente y caída en la Tasa de filtración glomerular (TFG). En la diabetes Mellitus mal controlada se genera hiperglucemia, la que a su vez aumenta las concentraciones de glucosa en el filtrado glomerular,

con mayor aporte al túbulo contorneado proximal, estimulando las proteínas transportadoras de glucosa SGLT 1 y SGLT 2, quienes por mecanismo de cotransporte reabsorben glucosa acoplada a sodio. Lo anterior reduce el contenido de sodio en la luz tubular, y su aporte de sodio a los segmentos distales. La macula densa reacciona liberando localmente óxido nítrico y prostaglandina E2 vasodilatando la arteriola aferente, con aumento el flujo sanguíneo glomerular, hiperfiltración e hipertensión intracapilar (9). Los anteriores cambios son muy importantes por las repercusiones hemodinámicas a que pueden dar lugar los nuevos inhibidores de la SGLT2.

La activación del SRAA ha tomado importancia a luz de los beneficios significativos que se obtienen como producto de su inhibición. Lo interesante es que la activación varía dependiente del tipo de diabetes. Para los pacientes con diabetes tipo 1 se ha observado que los niveles séricos de renina, angiotensina y aldosterona se encuentran elevados (10). En cambio, los diabéticos tipo 2 exhiben un estado contrario con tendencia al hipoaldosteronismo hiporeninémico. Lo anterior es probablemente el resultado de la activación intrarenal del sistema por la hiperglucemia, resultando en una mayor liberación de renina por las células granulosas de la macula densa, la que posteriormente es filtrada, experimentando en las células del túbulo contorneado proximal (en quienes se ha identificado enzima convertidora de angiotensina) conversión a angiotensina II. Ese exceso local da lugar a retención de sodio y agua con hipervolemia e inhibición posterior del SRAA (11,12,13).

HISTOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABETICA

Gracias al uso de insulina en humanos desde el año 1922, que prolongo la vida de los pacientes diabéticos, hoy en día, son más evidentes las lesiones renales.

Con el progreso de la ERD, se describen clásicamente varios tipos de lesiones glomerulares.

La glomerulosclerosis nodular intercapilar originalmente descrita por Kimmestiel y Wilson en el año 1936, parece ser la lesión patognomónica de la DM. Los nódulos son típicamente escleróticos acelulares, PAS positivos, ubicados en el área mesangial y centrolobular, hacia la porción periférica del ovillo glomerular. Son reportados solo en el 10 a 50% de las biopsias de pacientes con DM tipo 1/2. La Glomerulosclerosis difusa, es la lesión más frecuente, presente en el 90% de los pacientes diabéticos tipo 1 y en el 25-50% de los pacientes diabéticos tipo 2, caracterizada por aumento de la matriz mesangial en forma difusa incluyendo las asas capilares, además con fibrosis periglomerular y de distribución irregular (14,15).

Las lesiones exudativas que se pueden presentar en esta entidad son: la gota capsular, compuesta de material eosinofílico, proteínas y algunos lípidos, localizada en la capsula de Bowman, entre la célula epitelial y la membrana basal; y el casquete de fibrina, dado por el acumulo de dicho material en la cápsula de Bowman.

La Inmunofluorescencia muestra con frecuencia depósitos lineales de albumina, IgG, IgM y fibrinógeno en la membrana basal glomerular, en la cápsula de Bowman y en la membrana tubular; depósitos lineales o difusos de IgG en las paredes capilares y de colágeno tipo IV y V, laminina y fibronectina a nivel mesangial. Su importancia no es clara a la fecha.

En la microscopía electrónica, el hallazgo más importante es el engrosamiento de la membrana basal glomerular. La MBG puede verse con aspecto fibrilar y puede aparecer laminada. El engrosamiento de la MBG es consecuencia de la acumulación de la matriz extracelular, con un aumento de

depósitos de componentes normales de la matriz extracelular tales como colágeno tipo IV y VI, laminina y fibronectina

Los cambios descritos no son específicos, pero cuando se describen simultáneamente son altamente sugestivos de compromiso renal por DM. **Ver figura 4 y 5.**

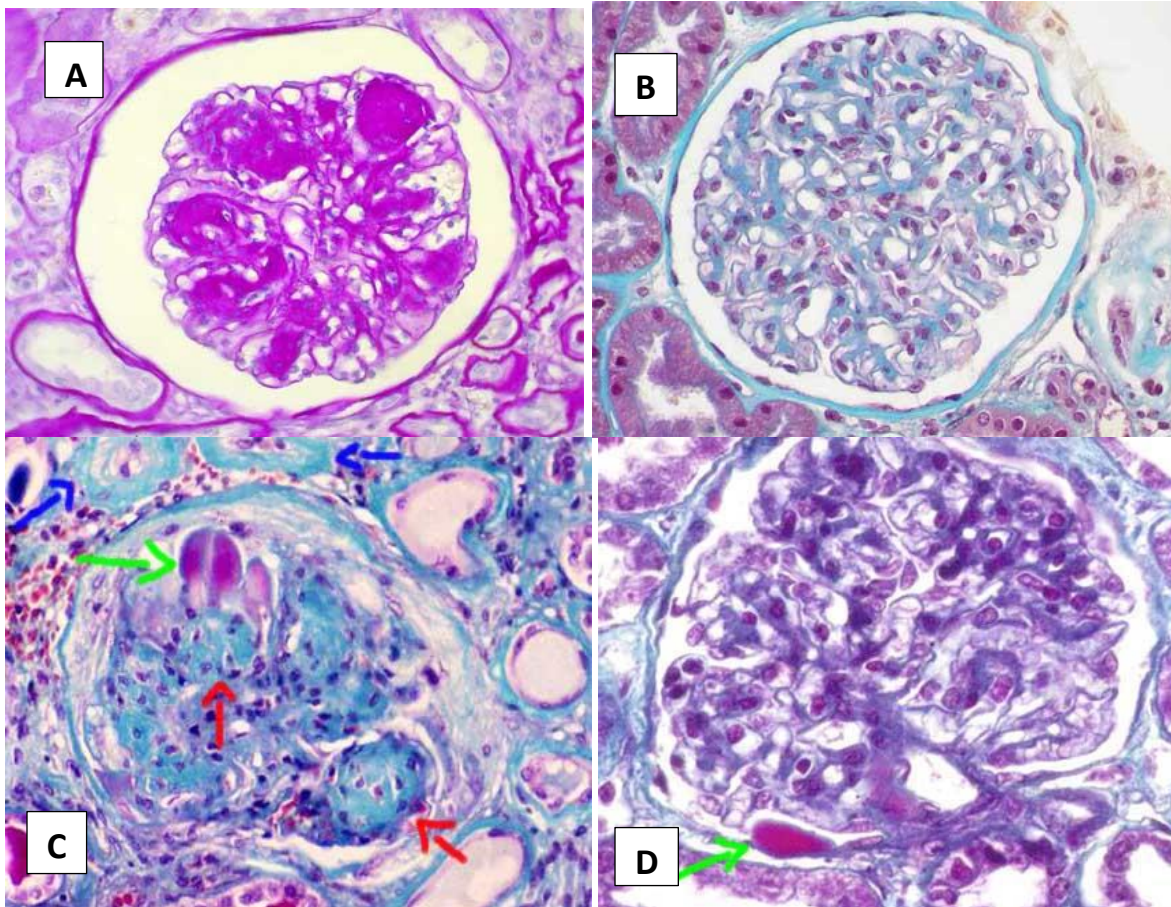


FIGURA NUMERO 4. HISTOPATOLOGIA NEFROPATIA DIABETICA (MICROSCOPIA DE LUZ)

A) Nódulos de Kimmelstiel-Wilson que resaltan con el PAS; los nódulos glomerulares en la amiloidosis y en la enfermedad por depósitos cadenas ligeras tiñen más debilmente con esta coloración. (PAS, X400). B) En muchos de los glomerulos la lesión de ND se limita a engrosamiento mesangial. Note en esta microfotografía la prominencia de los tallos mesangiales. Además, hay aumento del grosor de la basal de la cápsula de Bowman. (Tricómico de Masson, X400). C) Las lesiones exudativas: hialinosis glomerular (flecha verde). En este caso se acompaña de varios nódulos de Kimmelstiel-Wilson (dos de ellos marcados con flechas rojas). (Tricómico de Masson, X400). D) La flecha señala una hermosa gota capsular, otra de las lesiones exudativas de la ND; lesión "casi" patognomónica de esta glomerulopatía (Tricómico de Masson, X400). Tomado de: Arias Luis Fernando. Universidad de Antioquia. Patología renal y trasplante. (Internet). www.kidney pathology.com.

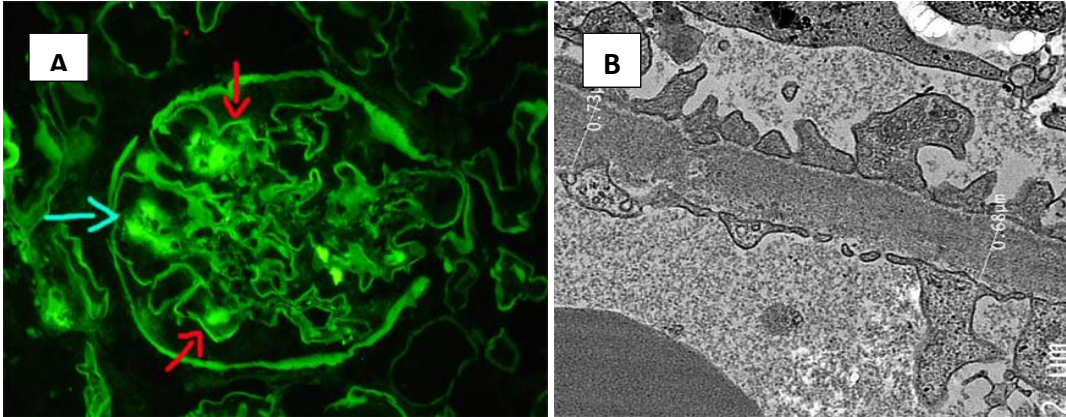


FIGURA NUMERO 5. (INMUNOFLUORESCENCIA Y MICROSCOPIA ELECTRONICA)

A) Por inmunofluorescencia es frecuente encontrar depósitos de IgG que se acompañan de albúmina y adoptan un patrón parietal lineal. Las flechas rojas indican algunas paredes capilares con inmunotinción lineal; la flecha azul clara señala un nódulo diabético. (Inmunofluorescencia directa para IgG con anticuerpos anti-IgG humana marcados con fluoresceína, X400). B) Engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular. Éste es el cambio más temprano que se ve en la biopsia del riñón. Observe la normalidad de los pedicelos. (ME, aumento original, X6.000).

Tomado de: Arias Luís Fernando. Universidad de Antioquia. Patología renal y trasplante. (Internet). www.kidney pathology.com.

CLASIFICACIÓN GLOMERULAR DE LA NEFROPATIA DIABETICA (ND):

En 2010 se publicó un sistema de clasificación que contiene categorías específicas que discriminan las lesiones con diversa severidad. Esta propuesta fue lanzada por el Comité de Investigación de la Renal Pathology Society en 2006 en San Diego y discutida en Leiden en septiembre de 2008 y presentada como una clasificación de consenso de ND desarrollada por un grupo de expertos internacionales. En esta clasificación las alteraciones glomerulares se clasifican de I a IV y las lesiones tubulointersticiales y vasculares se clasifican separadamente (15,16):

Lesiones Glomerulares:

Clase I: Cambios leves o inespecíficos en la microscopia de luz y engrosamiento de la MBG demostrado por microscopía electrónica (ME). - La biopsia no cumple ninguno de los criterios mencionados a continuación para las clases II, III o IV. MBG >395 nm en mujeres y >430 nm en hombres.

Clase IIa: Expansión mesangial leve. - La biopsia no cumple con los criterios para la clase III o IV. Expansión mesangial leve en el 25% del mesangio observado.

Clase IIb: Expansión mesangial severa. - La biopsia no cumple con los criterios para la clase III o IV. Expansión mesangial severa en más del 25% del mesangio observado.

Clase III: Esclerosis nodular (lesión de Kimmelstiel– Wilson). - la biopsia no cumple con los criterios para la clase IV. Al menos una lesión convincente de Kimmelstiel– Wilson.

Clase IV: Glomerulosclerosis diabética avanzada. Esclerosis glomerular global en más del 50% de glomérulos. Puede haber lesiones de clase I a III.

La expansión mesangial se define como un aumento en el material extracelular en el mesangio de tal manera que la anchura del área mesangial excede dos núcleos de células mesangiales en al menos dos lóbulos glomerulares. La diferencia entre expansión mesangial leve y severa se basa en si el área mesangial expandida es menor o mayor que el área media de una luz capilar.

Además, las lesiones intersticiales y vasculares se clasifican así:

Fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA): 0: No IFTA; 1: <25%; 2: 25-50%, 3: >50%.

Lesiones Vasculares: Hialinosis arteriolar: 0: ausente; 1: al menos un área con hialinosis arteriolar; 2: más de un área con hialinosis arteriolar.

Arteriosclerosis presente en grandes vasos (se toma la arteria más afectada): 0: no hay engrosamiento intimal; 1: engrosamiento intimal menor del grosor de la media; 2: engrosamiento intimal mayor del grosor de la media.

Esta clasificación requiere un mayor refinamiento de los criterios para distinguir la alteración mesangial clase IIa (leve) frente a IIb (grave) y la reconsideración de la utilidad clínica de hacer un diagnóstico de glomerulosclerosis diabética clase I (15,16).

DIAGNOSTICOS HISTOPATOLOGICOS DIFERENCIALES

Además de la ERD, que sigue siendo la principal y más frecuente causa de Glomeruloesclerosis nodular, hay otras causas de glomeruloesclerosis nodular no explicadas por la ERD, estas son:

- La Amiloidosis y enfermedades por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (MIDD), principalmente la enfermedad de depósito de cadenas ligeras kappa.
- La Glomerulonefritis fibrilar e Inmunotactoide.
- Condiciones isquémicas crónicas, como la Enfermedad cardíaca congénita cianótica, también la Arteritis de Takayasu con estenosis de la arterial.
- La Glomerulonefritis Membranoproliferativa crónica (tipo I).
- La Glomeruloesclerosis nodular idiopática, que con frecuencia se asocia con el tabaquismo, la hipertensión y el síndrome metabólico, pero sin diabetes mellitus manifiesta (14,17,18).

FACTORES DE RIESGO

Los estudios en pacientes que tienen o no ERD clínicamente evidente han identificado una serie de factores que se asocian con un mayor riesgo de afectación renal (14,19,20).

Los más importantes factores de riesgo son:

Factores genéticos: los factores genéticos son tan importantes en la etiología de la ERD. La probabilidad de desarrollar ERD aumenta notablemente en pacientes que tengan un hermano diabético o un padre con ERD; estas observaciones se han realizado tanto en diabetes tipo 1 y tipo 2. Un informe, por ejemplo, evaluó los indios Pima en las que dos generaciones sucesivas y encontraron que tenían diabetes tipo 2.

Otro estudio, que incluyó 12.540 pacientes con diabetes tipo 1, encontró que los alelos que aumentan el riesgo de obesidad y los que aumentan el riesgo de diabetes tipo 2 elevan el riesgo de enfermedad renal, lo que sugiere que la obesidad y la resistencia a la insulina son factores de riesgo nefropatía diabética. También, hay estudios de polimorfismos, como el de la Apolipoproteína E asociado a la dislipidemia, como factor de riesgo para el desarrollo de la ERD (14,21).

Edad: el impacto de la edad al inicio de la diabetes y el riesgo de desarrollar nefropatía y enfermedad renal en etapa terminal no está claro. A la fecha, no hay estudios contundentes (14).

Presión arterial: Estudios prospectivos han observado una asociación entre el desarrollo posterior de ERD y presión arterial sistémica alta. Este tópico, se ampliará más adelante. (tratamiento de la ERD).

Tasa de filtrado glomerular (TFG): Esta variable es muy importante tenerla en cuenta. Varía si el paciente es diabético tipo 1 o 2.

En general, los pacientes diabéticos con hiperfiltración glomerular tienen mayor riesgo de desarrollar ERD establecida con albuminuria. Esto es particularmente cierto para la nefropatía manifiesta si el TFG inicial es superior a 150 ml / min; en comparación con los grados menores de hiperfiltración, que pueden tener un curso más lento, con un riesgo menor de albuminuria.

La hiperfiltración glomerular en diabéticos tipo 1 se asocia típicamente con hipertrofia glomerular y aumento del tamaño renal. La asociación entre estos cambios hemodinámicos y estructurales y el desarrollo de ERD pueden estar relacionados tanto con la hipertensión intraglomerular (que impulsa la hiperfiltración) como con la hipertrofia glomerular (que también aumenta el estrés de la pared).

Los hallazgos en la diabetes tipo 2 son algo diferentes. Hasta el 45 % de los pacientes afectados inicialmente tienen un TFG que es más de 2 desviaciones estándar por encima de los controles de pacientes no diabéticos y obesos que tienen la misma edad. Sin embargo, el grado de hiperfiltración (un promedio de 117 a 133 ml / min) es menor que el observado en los diabéticos tipo 1. Los diabéticos tipo 2 también son en promedio de mayor edad y tienen más probabilidades de padecer enfermedad vascular arterioesclerótica, lo que limita los mayores aumentos tanto en el filtrado glomerular como en el tamaño glomerular.

Control glucémico: la ERD es más probable que se desarrolle en pacientes con un peor control glucémico (niveles más altos de HbA1c). Este tópico, se ampliará más adelante. (Tratamiento de la ERD).

Raza: La incidencia y la gravedad de la ERD aumentan en los negros (de 3 a 6 veces en comparación con los caucásicos), Mexicanoamericanos y los indios Pima con diabetes tipo 2. También es importante anotar, que parece haber una asociación importante entre la hipertensión y la progresión de la enfermedad en pacientes negros con diabetes tipo 2.

No se puede excluir la importancia de las influencias genéticas en la propensión racial a la ERD. Incluso cuando se realizan ajustes para la mayor incidencia de hipertensión y un nivel socioeconómico más bajo en los negros, todavía parece haber un aumento de hasta 4,8 veces en el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal debido a la ERD en los negros. Esto parece ocurrir solo en la diabetes tipo 2, sin aumento en el riesgo observado con la diabetes tipo 1.

Los indios Pima, por otro lado, tienen glomérulos más grandes que los caucásicos, un hallazgo que puede representar un rasgo genético específico. Este aumento en el tamaño glomerular podría conducir a una mayor susceptibilidad a la lesión glomerular inducida por la diabetes.

Obesidad: No se ha demostrado de manera contundente, que la obesidad como variable individual aumente el riesgo de nefropatía, sin embargo, en algunos estudios, se encontró que un Índice de masa corporal (IMC) alto se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad renal crónica en los pacientes con DM. Además, la dieta y la pérdida de peso pueden reducir la albuminuria y mejorar la función renal en los pacientes con diabetes (14).

Tabaquismo: fumar se asocia con una variedad de efectos adversos en pacientes con diabetes. Esto incluye evidencia de aumento en la albuminuria y el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal, y de disminución en la supervivencia una vez que se inicia la diálisis (14).

Anticonceptivos orales: Un informe inicial sugirió un vínculo entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de ERD, sin embargo, tampoco hay evidencia contundente (5,22).

HISTORIA NATURAL

La Historia natural de la ERD en poblaciones estudiadas con DM tipo 2 es semejante a la de los pacientes con DM tipo 1, sin embargo, hay unos aspectos de gran importancia para tener en cuenta.

A diferencia de la DM tipo 1, el momento exacto del diagnóstico de la DM tipo 2 es difícil de evaluar, incluso puede haber pacientes que pueden debutar con proteinuria y al hacerles biopsia renal ya tienen hallazgos histopatológicos conclusivos de ERD, todo esto antes de que se diagnostique DM tipo 2. Por otro lado, en la historia natural de los pacientes con DM tipo 1 comparados con los pacientes diabéticos tipo 2, la principal complicación macrovascular (que es la enfermedad cardiovascular y muerte debido a enfermedad cardíaca) puede ocurrir en cualquier momento después del diagnóstico de DM tipo 2 y ERD, incluso desde su inicio, mientras que el riesgo de enfermedad cardiovascular no es evidente al inicio de la DM tipo 1, sino hasta que exista daño avanzado desde el punto de vista renal (1).

El estudio clásico de Kussman et al (18), que se hizo en pacientes con DM tipo 1 nos concluyó que, en la historia natural de la progresión de la enfermedad renal en la DM, hay un patrón lineal que

comienza con la microalbuminuria, luego secuencialmente pasa a proteinuria, posteriormente viene el deterioro de la función renal y en última instancia, la falla renal crónica terminal. Este era el modelo tradicional de la ND. **Ver figura 6**

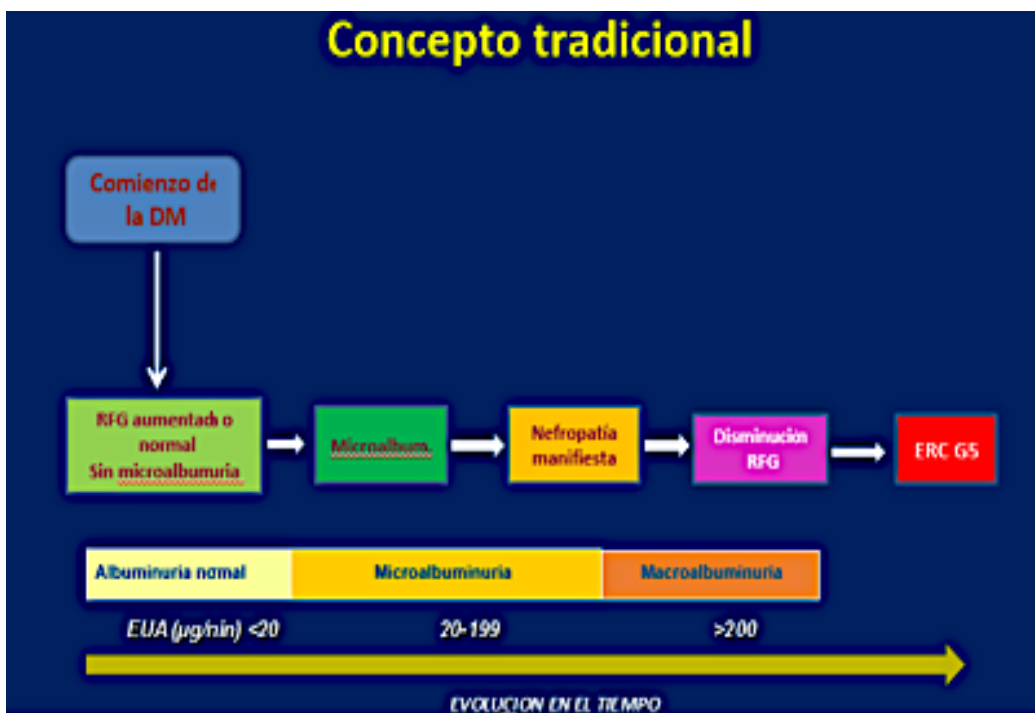


FIGURA 6.

Mogensen CE describió en el año 1983 la historia natural de la enfermedad, básicamente en pacientes diabéticos tipo 1, resaltando la evolución de la TFG y albuminuria en el tiempo. También clasificó la ND en estadios que van desde el 1 hasta el 5, permitiendo claramente ubicar al paciente, y demostrarle cuál será su evolución en el tiempo si no se interviene en formas satisfactorias. La descripción por él anotada incorpora además los hallazgos estructurales y su paralelismo con las anomalías funcionales (23, 24). **Ver figura 7**

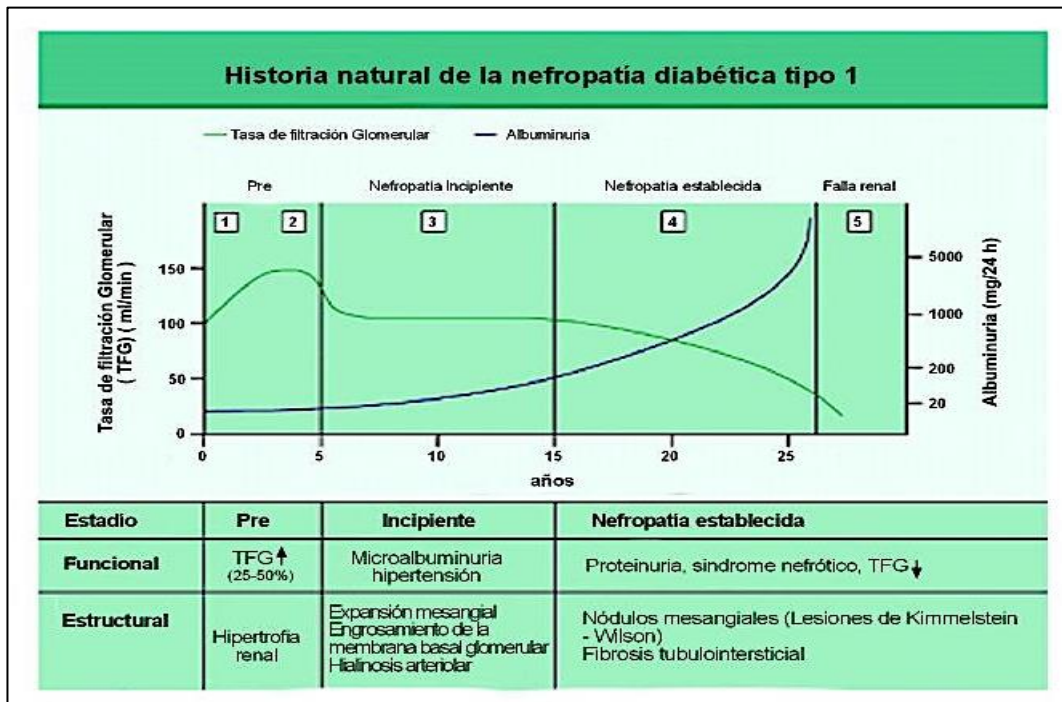


Figura 7. Historia natural de la Nefropatía diabética tipo 1.

Sin embargo, Estudios recientes han observado que hasta el 25% de los pacientes con DM tipo 2 y función renal disminuida tienen poco o nada de proteinuria a pesar de tener diabetes demostrada por biopsia renal. También, hay estudios en pacientes diabéticos, en los que con el tratamiento integral y buen control glucémico, se llevan a remisión de microalbuminuria sin lograr tener impacto en progresión de falla renal. Hay factores que pueden explicar por qué hay progresión del daño renal, sin la presencia de albuminuria. Estos factores son: el envejecimiento renal más rápido que hay en los pacientes con daño renal por DM, isquemia vascular con aumento del riesgo de microémbolos de colesterol, y también alteraciones en el metabolismo del ácido úrico (1)

Por todo lo anterior, hoy en día el modelo lineal tradicional de la historia natural de la ND no es válido para todos los pacientes, por lo que se propuso un nuevo modelo, más dinámico en los pacientes diabéticos con compromiso renal. **Ver figura 8**

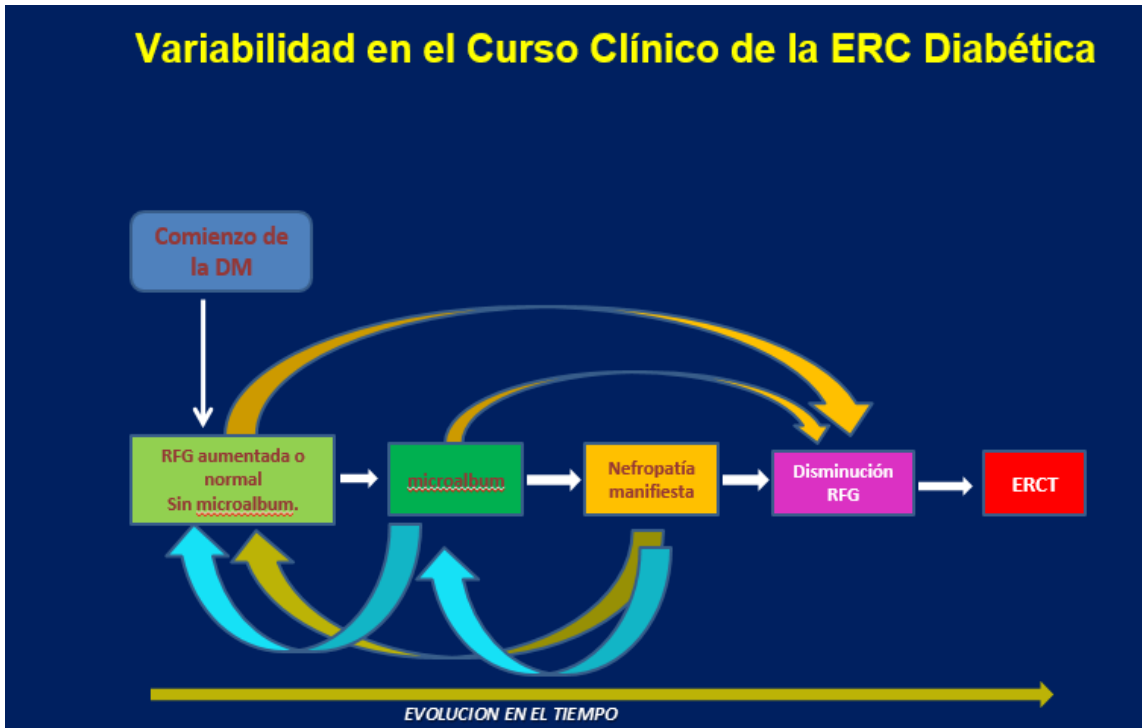


FIGURA 8. MODELO ACTUAL DE LA ERD

Por todo lo anterior, hoy en día, la Enfermedad renal diabética (ERD) se clasifica en albuminúrica y no albuminúrica. **Ver figura 9**

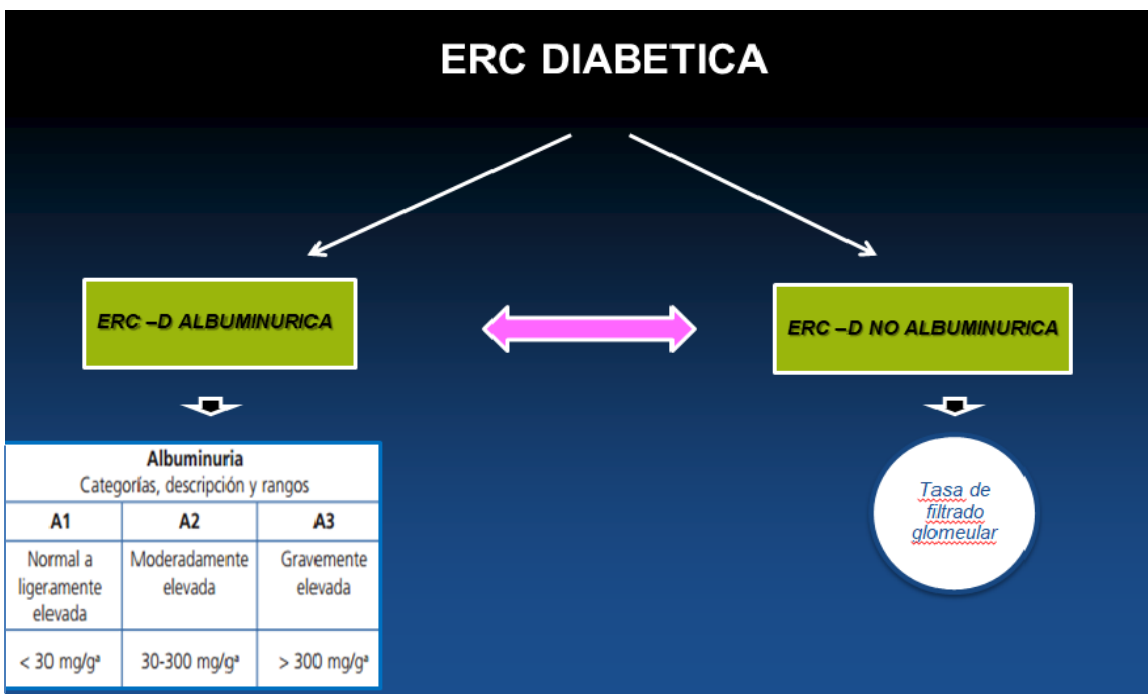


Figura número 9. ERD albuminúrica y no albuminúrica.

DIAGNOSTICO

La ERD es una entidad cuya prevalencia aumenta proporcionalmente al tiempo de evolución de la DM. La búsqueda de la microalbuminuria (MA) debe iniciarse desde el momento del diagnóstico en todos los pacientes con DM2, ya que aproximadamente el 7% de ellos tendrán MA en ese momento, ello muy probablemente porque una población importante transcurre con la enfermedad durante largo tiempo sin ser diagnosticados. Posteriormente se continuará el tamizaje anualmente. En la DM 1 se ha recomendado que el tamizaje con MA se inicie a los 5 años del diagnóstico, sin embargo, antes de los 5 años, la prevalencia de MA puede alcanzar el 18%, especialmente en pacientes con pobre control glicémico e hipertensión. Algunos autores sugieren solicitar la MA en los pacientes con DM1 al año después del diagnóstico y si está ausente continuar su búsqueda anualmente como en los pacientes con DM 2.

La búsqueda de MA solo debe hacerse en presencia de un examen de orina normal (ausencia de proteínas), pero si en este se informa presencia de proteínas el paso siguiente sería solicitar proteínas en orina de 24 horas o una determinación de la relación proteínas/creatinuria en muestra aislada de orina (no confundir con la relación albumina/creatinina en miligramos a miligramos). Un resultado anormal en la prueba de MA debe confirmarse en dos de tres muestras recolectadas en un período de 3 a 6 meses, esto por la conocida variación interdiaria de la microalbuminuria y su aparición en condiciones triviales de la vida (aumento en la actividad física, fiebre, deshidratación, etc.). **Ver figura 10 y 11.**

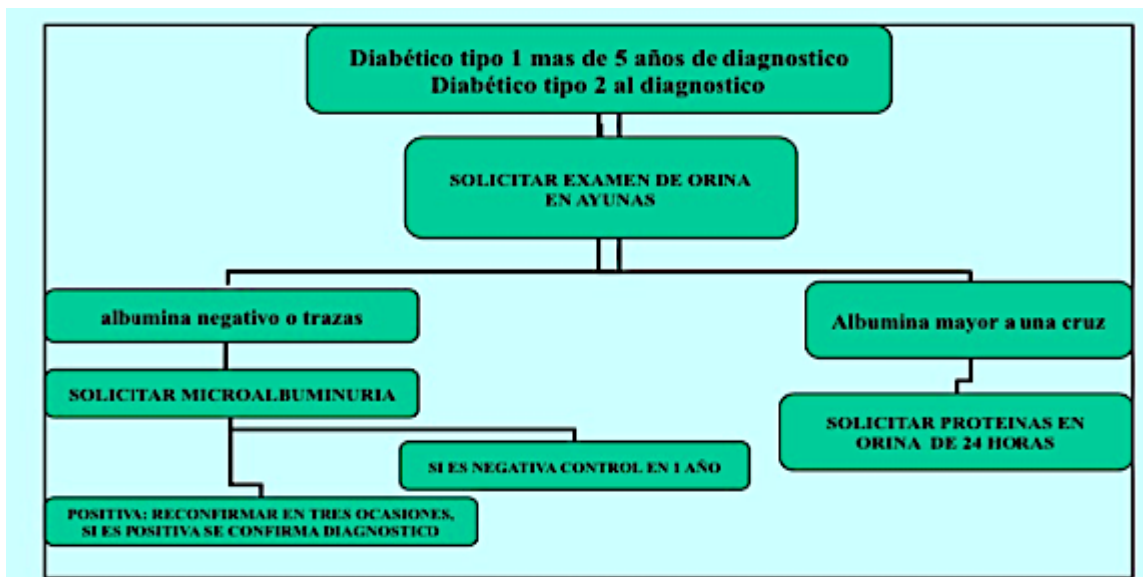


FIGURA 10. ALGORITMO PARA EL DIAGNOSTICO DE ERD

En épocas anteriores la búsqueda de albuminuria se realizaba citando al paciente al laboratorio, y recolectando la orina durante un periodo de 5 horas. El total de albumina eliminado en la orina se expresaba en una fracción de tiempo, en valores entre 20 a 200 microgramos/minuto. Posteriormente se optó por recolectar ambulatoriamente la orina de 24 horas, y su valor reportado en miligramos/día. Hoy en día lo más cómodo para el paciente es la recolección de una muestra espontanea de orina, y en ella se cuantifica la albumina y creatinina, obteniéndose la relación albumina/creatinina en miligramos de albumina por gramos de creatinina. **Ver figura 11.**

Tasa Alb/Cr ¹ (mg/g creatinina) ²	Colección de 24 hs (mg/día)	Colección con horario (μg/min)
< 30 H < 20 M < 30	< 30	< 20
30-300 H 20-200 M 30-300	30-300	20-200
> 300 H > 200 M > 300	> 300	> 200

FIGURA 11. VALORES DE ALBUMINURIA Y METODOS PARA SU MEDICION. Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica.2014.

A la fecha se está cambiando el término de microalbuminuria y macroalbuminuria, por el concepto de Albuminuria A1, A2 Y A3. Lo anterior, por la razón lógica de que la excreción de albumina en orina (Albuminuria) es una sola. No hay albuminuria pequeña o grande. Entonces, actualmente se propone de la siguiente manera. A1: Albuminuria normal. A2: viene siendo el equivalente microalbuminuria y A3: viene siendo el equivalente a macroalbuminuria. **Ver figura 12.**

Albuminuria Categorías, descripción y rangos		
A1	A2	A3
Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a

FIGURA 12. Guía de Práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de ERC. Sistema general de Seguridad Social en Salud. Ministerio de salud y Protección Social. Colombia. 2016

BIOSPIA RENAL EN EL PACIENTE DIABETICO

Debido a que la prevalencia de la DM ha aumentado en proporciones epidémicas, el número de biopsias renales también está aumentando. Las lesiones histopatológicas en estas biopsias pueden confirmar que el paciente efectivamente sufra de una Enfermedad Renal Diabética (ERD) aislada, o una ERD asociada a otra enfermedad glomerular diferente a la DM o que definitivamente sea solo una enfermedad glomerular diferente a la ERD (EGDERD). El hecho de diferenciar entre estas entidades puede influir en el manejo y pronóstico del paciente, sobre todo cuando el diagnosticar (EGDERD) puede condicionar o determinar un cambio en la estrategia terapéutica del paciente. Entre las entidades de EGDERD en paciente con DM se han descrito la Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS), la nefropatía IgA y la Nefropatía membranosa como las más prevalentes. Hoy en día se sabe que hasta un 20-30% de pacientes diabéticos pueden tener una nefropatía diferente a la ND (14). A nivel local se resalta el trabajo de Aristizábal LY y col, en el cual pacientes diabéticos con baja TFG para la edad, y sin macroalbuminuria (menor a 300 mg/24 horas) fueron sometidos a biopsia renal, encontrándose en ellos ND e hipertensiva en el 28% de los casos, patología mixta en el 18%, y nefropatía por IgA en el 5% (25).

Los hallazgos clínicos que sugieren que podríamos estar ante una enfermedad glomerular diferente a la ERD son:

El inicio de la proteinuria de menos de cinco años desde el inicio documentado de la diabetes tipo 1, ya que el período de latencia de la nefropatía diabética manifiesta suele ser de por lo menos 10 a 15 años. El período de latencia es probablemente similar en pacientes con diabetes tipo 2, pero el momento de inicio suele ser difícil de determinar.

Inicio agudo de la enfermedad renal. La nefropatía diabética es un trastorno lentamente progresivo caracterizado por aumento en la excreción de proteínas y la concentración sérica de creatinina durante un período de años.

La presencia de un sedimento urinario activo que tenga hematuria y/o cilindros celulares. Sin embargo, la hematuria y los cilindros de glóbulos rojos también se pueden ver en la Enfermedad renal diabética aislada (No es lo habitual).

En diabéticos tipo 1, ausencia de retinopatía diabética o neuropatía. Por el contrario, la falta de retinopatía en la diabetes tipo 2 no excluye la nefropatía diabética. Entre el 12-27% de pacientes diabéticos tipo 2 con ERD confirmada con biopsia renal, no se encontró asociada la retinopatía diabética

Por lo anterior, Hoy en día las indicaciones para biopsia renal en el paciente diabético son:

Presencia de afección renal significativa en ausencia de retinopatía diabética. Deterioro acelerado en la función renal. Aumento de la proteinuria o presencia de síndrome nefrótico de rápida evolución, en ausencia de compromiso de otros órganos blancos por la diabetes. HTA refractaria. Presencia de sedimento urinario activo (ejemplo: hematuria, cilindros hemáticos). Síntomas y signos de otras enfermedades sistémicas que puedan explicar las manifestaciones renales existentes.

Reducción > 30% de la TFG en el plazo de 2-3 meses del inicio de tratamiento con IECAs o ARAs (en este caso será necesario hacer estudios para descartar estenosis de la arteria renal). (14,26).

TRATAMIENTO

Ahora que conocemos mejor la fisiopatología de la ERD y su historia natural, se concluye que el tratamiento específico incluye 4 puntos que son: reducción del riesgo cardiovascular, control glucémico, control de la Presión arterial y la Inhibición del eje RAA (1).

REDUCCION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Los pacientes diabéticos y más aún cuando tienen compromiso renal presentan aumento en el riesgo cardiovascular. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tienen dos veces el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular comparado con los sujetos sin esta enfermedad, la presentan 14.6 años antes y con mayor severidad (27,28,29). Adicionalmente, la diabetes mellitus se asocia a un riesgo doble de morir por una causa vascular cuando se compara con la población general. Más aun, cuando el paciente además de la DM tiene compromiso renal, es decir, ERD, el riesgo cardiovascular es muchísimo más alto, convirtiéndose en la principal causa de mortalidad.

Por lo anterior, es prioritario en estos pacientes modificar este riesgo e intervenirlo de manera oportuna y prioritaria. Es por ello, que uno de los objetivos en el tratamiento de la DM y la ERD es además del control glucémico, disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Es muy importante anotar, que, para los pacientes diabéticos, incluyendo los que tienen complicaciones tanto micro como macrovasculares, además de lograr un adecuado control glucémico, se debe garantizar que los medicamentos hipoglucemiantes aporten un perfil de seguridad satisfactorio desde el punto de vista de desenlaces cardiovasculares, minimizando también el riesgo de eventos adversos como la hipoglucemia. En ese sentido, en los últimos años se ha incrementado el interés mundial de los entes reguladores, como la FDA de EE. UU. y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en conjunto con los laboratorios productores de fármacos, por la seguridad cardiovascular de los medicamentos de control glicémico (30).

Al respecto recientemente han sido publicados estudios muy interesantes, que han cambiado el panorama en el manejo de estos pacientes. En ensayos clínicos, dedicados a evaluar los eventos cardiovasculares como desenlace principal, se ha demostrado claramente que los medicamentos diabéticos innovadores como la Empaglifozina (Inhibidor de la SGLT-2) y la Liraglutida (Agonista GLP-1) pueden agregar un beneficio significativo para pacientes con DM tipo 2, incluso con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y compromiso renal (disminución de TFG y albuminuria), en términos de disminución de mortalidad por causas cardiovasculares (31-35). El estudio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Results) con inclusión de pacientes de alto riesgo cardiovascular, demostró que la Liraglutida como tratamiento adicional a la terapia convencional, redujo significativamente la ocurrencia de los eventos

cardiovasculares adversos mayores en un 13%, la muerte cardiovascular en 22% y la mortalidad por todas las causas en 15% (34). Los beneficios cardiovasculares de estos medicamentos se observaron más temprano en comparación con otros ensayos clásicos de control glucémico en Diabetes (UKPDS, DCCT). Del total de pacientes que participaron en el estudio (9340 pacientes, de 32 países). 2158 pacientes (23%) tenían compromiso de la TFG (TFG menor de 60 cc/ minuto) y de estos, 224 pacientes (2.4% de pacientes del total de pacientes del estudio), tenían TFG entre 15- 29 cc /minuto (ERC estadio 4). En este sub-grupo de pacientes con compromiso renal, también hubo reducción de los eventos cardiovasculares de manera estadísticamente significativa. En el otro estudio, que es el EMPA-REG, se evidenció que la intervención adicional con Empaglifozina, comparada con placebo, mostraba también reducción significativa en los eventos adversos cardiovasculares como muerte cardiovascular (OR 0.67; IC95% 0.53-0.84) y mortalidad por cualquier causa (OR 0.66 IC 95% 0.54-0.81). En él participaron 7020 pacientes, de 42 países. Del total de pacientes, había 1819 pacientes (25.9%) con compromiso de la TFG (TFG menor de 60 cc/ minuto), y en ellos, también se observaron los mismos resultados en desenlaces cardiovasculares (31).

En el ITEM de control glucémico se ampliará más la información de los medicamentos para el tratamiento de la ERD.

Por otro lado, también en estos pacientes, se debe tener un buen control de lípidos. Está demostrado que la dislipidemia se debe tratar de manera agresiva. La dislipidemia puede contribuir al desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Las estatinas, son los medicamentos de elección para manejo de la dislipidemia en estos pacientes. También es claro, que se debe dejar el hábito de fumar (1,5,36).

CONTROL GLUCEMICO

El efecto de un buen control glucémico, sobre los resultados clínicos, específicamente en la progresión de la ERD, ha sido objetivo de múltiples estudios epidemiológicos a gran escala, tanto en pacientes diabéticos tipo 1 como diabéticos tipo 2.

La meta que indique un buen control glucémico en pacientes con ERD es diferente de la sugerida para pacientes diabéticos sin enfermedad renal. Las guías KDOQI para el año 2012 recomendaron lograr un valor de HbA1C cercano al 7% para prevenir o retrasar la progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes, incluida la ERD. También recomendaron no obtener una HbA1C por debajo del 7% en pacientes con riesgo de hipoglucemia, y que su valor fuera por arriba de 7 (entre 7.5 – 8.0%) en individuos con comorbilidades o limitada expectativa de vida y riesgo de hipoglucemia (37).

La principal evidencia del buen control glucémico en pacientes diabéticos tipo 1, es el estudio DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial). Este estudio, realizado durante los años 1983 a 1993, en Canadá y los Estados Unidos, aleatorizó 1441 pacientes a control glucémico intensivo (objetivo de HbA1c menor de 6.05%) versus control glucémico convencional con insulina, con un seguimiento promedio de 6.5 años. El promedio de HbA1c fue de 7.3% para el grupo de control intensivo versus 9.1% para el grupo de control convencional (HbA1c casi 2% más baja). Se demostró una reducción del 54% en la progresión de la nefropatía y un 76% de reducción en la retinopatía en los pacientes del grupo de control intensivo comparado con el de control convencional (38). Posteriormente, el estudio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), que es una prolongación del estudio DCCT, en el que se les dio la opción voluntaria a los pacientes de pasarse al régimen

intensivo, o continuar con el convencional, recluto 1375 pacientes, con seguimiento a 4 años, observándose en ellos que el control glucémico estricto reducía también las complicaciones microvasculares, y la caída significativa en la TFG (39).

Los datos disponibles en pacientes con diabetes tipo 2 son más ambiguos. El estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), 3867 pacientes diabéticos tipo 2, principalmente normoalbuminúricos fueron aleatorizados a control glucémico convencional o intensivo. El tratamiento fue principalmente con hipoglucemiantes orales. Su seguimiento fue a 10 años de seguimiento, reportándose un valor de HBA1C 0.9% más baja en el grupo con tratamiento intensivo que en aquel con terapia convencional. El estudio concluyó que había una reducción del 25% de las complicaciones microvasculares en el grupo de tratamiento intensivo, pero además que por cada 1% de reducción en la HBA1C, había un 21% de reducción en el riesgo de cualquier desenlace primario de la diabetes o de muerte, un 37% de reducción en las complicaciones microvasculares y un 14 % de reducción en el riesgo de IAM (40). Más recientemente, se publicaron Tres grandes estudios epidemiológicos, con la participación de aproximadamente 25.000 pacientes, que evaluaron el potencial efecto benéfico del control glucémico intensivo en pacientes diabéticos tipo 2. Estos estudios son el ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) y VADT (VA Diabetes Trial). Los resultados de estos estudios son variables. El control estricto glucémico, mostro impacto en los desenlaces microvasculares, pero no se pudo demostrar impacto en reducir los eventos macrovasculares, específicamente beneficios en los desenlaces cardiovasculares y aun en un estudio (estudio ACCORD) se presentó aumento en la mortalidad cardiovascular en el grupo de pacientes con control intensivo de la glucemia, por lo que tuvo que ser suspendido. Estos estudios mostraron incremento en el riesgo de episodios de hipoglucemia, esto relacionado con el control glucémico estricto (HBA1C alrededor de 6%) (41-43).

Las diferencias entre los hallazgos de los estudios UKPDS y EDIC en comparación con los estudios más recientes (ACCORD, ADVANCE y VADT) podrían atribuirse, al menos parcialmente, a que la población de estudio era muy diferente. UKPDS y DCCT reclutaron pacientes con diabetes recientemente diagnosticada, mientras que ACCORD, ADVANCE y VADT inscribieron a pacientes de alto riesgo con enfermedad cardiovascular preexistente, con una duración más prolongada de la enfermedad y con una edad más avanzada.

TIPS en el control glucémico en ERD.

En general, en los pacientes diabéticos con compromiso renal, hay limitaciones en cuanto a las opciones de tratamiento, esto debido a que: Hay una disminución en la eficacia, en muchos casos, debe haber reducción de dosis de algunos medicamentos que se pueden usar y también por el perfil de seguridad de este grupo de pacientes (pacientes con alto riesgo de hipoglucemia).

Respecto del uso de Metformina en pacientes con ERC: En general, sigue siendo el medicamento de elección, sin embargo, por ser un medicamento de eliminación principalmente renal, en pacientes con ERC está limitado su uso, sobre todo cuando hay deterioro importante de la TFG ante los múltiples reportes de su capacidad de generar acidosis láctica, la cual porta una mortalidad del 50% (44,45). Está contraindicada su prescripción cuando la TFG del paciente sea menor de 30 cc /min, puesto que en este grupo de pacientes ha aumentado la mortalidad por todas las causas (25). Se debe ajustar su dosis cuando la TFG esté entre 30-45 cc /min.

Los inhibidores DPP4, se pueden usar en ERC, aun en pacientes en diálisis. Han demostrado eficacia, son bien tolerados, no inducen hipoglucemia, por lo que, en este grupo de pacientes, son medicamentos para tener en cuenta. Desde el punto de vista de desenlaces cardiovasculares son neutros. Son medicamentos seguros.

La Linagliptina y Teneligliptina son los únicos inhibidores de la DDP-4, que no requieren ajuste de su dosis en ningún estadio de la ERC. Para los otros varía el porcentaje de la dosis, según la TFG del paciente. **Ver figura 13.**

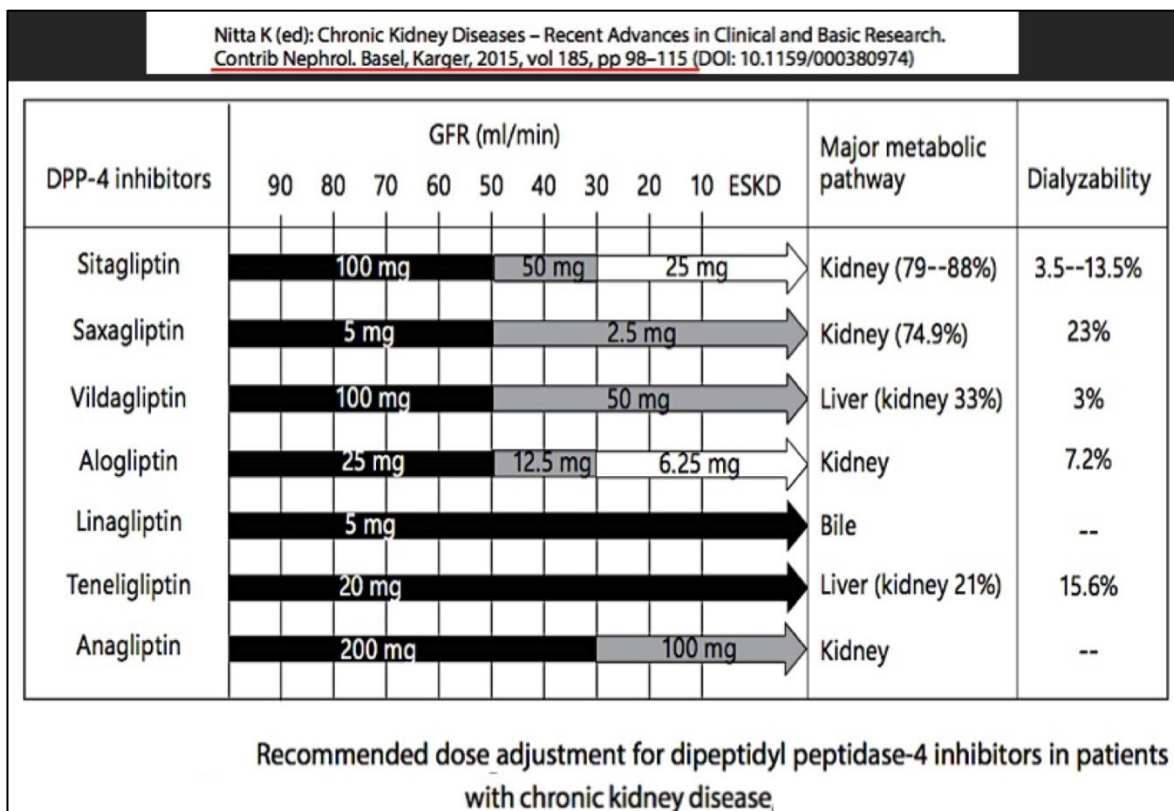


FIGURA 13. INH DPP4 EN ERC (DOSIS SEGÚN TFG).

Los agonistas GLP-1, de estos para resaltar, La Liraglutida, se puede usar con seguridad en pacientes con ERC estadio 3 y aun en estadio 4. Este medicamento, ha comprobado eficacia en cuanto a mejoría del control glucémico tanto en la población general, como en pacientes con Enfermedad renal crónica diabética con TFG hasta de 15 cc min. Además, disminuye el riesgo de hipoglucemia en pacientes con ERC comparado con la terapia estándar, tiene buen perfil de seguridad y lo más importante es que ha tenido impacto en mejorar desenlaces cardiovasculares. A nivel renal (ESTUDIO LEADER RENAL), la Liraglutida, tiene reducción en los desenlaces renales compuestos, esto dado principalmente, por la disminución en la incidencia de macroalbuminuria. En cuanto a la TFG, al ver análisis de subgrupos, se encontró que en pacientes con ERD estadio 3, hay un menor deterioro de la TFG en los pacientes tratados con Liraglutida (46). Además, tiene efectos antiinflamatorios y efectos pleiotrópicos

y permite bajar de peso, por todo lo anterior, en la actualidad es una de las opciones más importantes, seguras y efectivas en los diabéticos tipo 2 con compromiso renal. Hago énfasis, en que este medicamento, disminuye mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular. Lo anterior, viene siendo un punto muy positivo, sobre todo en esta población renal, en donde las causas cardiovasculares son el principal motivo de morbimortalidad.

Los inhibidores de la proteína SGLT-2 (Empaglifozina, dapagliflozina, canagliflozina) actúan a nivel del túbulo contorneado proximal de la nefrona inhibiendo la absorción de glucosa y sodio filtrados, dando lugar a glucosuria. No son efectivos en pacientes con TFG menor de 45 cc/ minuto. Han demostrado eficacia y seguridad, no inducen hipoglucemia y tienen impacto en mejorar desenlaces cardiovasculares. Desde el punto de vista renal se ha demostrado que pueden generar efectos beneficiosos: al aumentar el aporte distal de glucosa y sodio a los segmentos tubulares distales, producen activación de la retroalimentación tubuloglomerular, liberación de adenosina y vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular. El resultado final es reducción de la presión hidrostática en los capilares glomerulares, con lo cual dan lugar a ligera caída en la TFG, elevación leve de la creatinina, y reducción de la proteinuria. La natriuresis generada además puede ayudar a reducir las cifras de presión arterial, que con frecuencia son altas en este grupo de pacientes. Estudios recientes realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, como el EMPA-REG RENAL (con Empaglifozina) demostró que logra enlentecer la caída en la TFG, reducir la albuminuria en pacientes que la presentan, y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. Estos últimos beneficios se extienden a grupos de prevención primaria y secundaria (47).

En general, estos dos medicamentos (Liraglutida y Empaglifozina) son considerados en la actualidad como los medicamentos innovadores ya que se pueden usar en pacientes con ERD, con beneficios en los desenlaces renales y con disminución de la mortalidad por causas cardiovasculares (48,49)

En cuanto al tratamiento con Insulinas o análogos de Insulina en pacientes con ERC: hay que buscar un tratamiento que tenga menos riesgo de hipoglucemia, que mejore la variabilidad glucémica y que tenga un buen perfil cardiovascular.

En relación con su metabolismo la insulina endógena después de ser secretada en el páncreas va a la circulación portal y es 50% degradada en el hígado. 50% alcanza la circulación sistémica, para ser luego removida en otros tejidos: hígado, tejido graso, y musculo. Un 30% es filtrado por los riñones. La insulina exógena en cambio no tiene degradación hepática. Tanto la insulina endógena como exógena son libremente filtradas en los glomérulos y extensivamente reabsorbidas en el túbulo proximal, siendo tomadas por las células epiteliales y degradadas enzimáticamente a péptidos que son luego reabsorbidos. Solo un 1% normalmente aparece en la orina. Al disminuir la TFG la cantidad filtrada disminuye y se aumentan su vida media y niveles séricos, con lo cual disminuyen los requerimientos de insulina exógena.

La Insulina Glargina es la insulina más comúnmente utilizada a nivel mundial y su seguridad cardiovascular en personas con diabetes tipo 2 con o sin eventos cardiovasculares previos se estableció inicialmente en el ensayo clínico ORIGIN, en donde se comparó insulina Glargina (inyección diaria) versus terapia convencional (modificación del estilo de vida y/o metformina y/o

sulfonilurea), este ensayo no mostró diferencias estadísticamente significativas en los resultados cardiovasculares (50). Insulina Degludec es un análogo de insulina basal de acción prolongada que se administra una vez al día. El estudio de comparación de la seguridad cardiovascular de Insulina Degludec versus Insulina Glargina (DEVOTE) es primer ensayo cardiovascular que compara dos tipos de insulina. Este ensayo clínico multicéntrico, con 7644 pacientes tuvo como objetivo comparar la seguridad cardiovascular de la insulina Degludec con la insulina Glargina, cada uno agregado a la terapia convencional, en una población con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular y un importante número de pacientes con enfermedad renal. No hubo diferencias significativas en los desenlaces cardiovasculares, pero si se encontró que los pacientes tratados con Degludec experimentaron tasas significativamente menores de hipoglucemia severa en comparación con el grupo de l. glargina U100 ($p < 0,001$). En este estudio DEVOTE, 2918 de los pacientes (38%), tenían ERD con TFG menor de 60 cc/min (51).

En general, las recomendaciones de ajuste de la dosis son las siguientes: a) si la TFG es > 50 mL/min, no se requiere ajustar la dosis; b) si la TFG es 10-50 cc/min, reducir a 75% la dosis basal; c) si la TFG es < 10 cc/min, reducir hasta en un 50% la dosis basal. La única que no se ajusta es la Insulina Degludec (dosis de 0.4 Uds/kd/día). Sin embargo, cada paciente exige requerimientos diferentes de insulina, y el monitoreo de glucometrías es la mejor herramienta para obtener la dosis ideal.

CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL

Los primeros medicamentos en demostrar efectos benéficos del control de la Presión Arterial (PA) en DM fueron los IECAs, los cuales disminuyen la presión hidrostática intraglomerular, al vasodilatar la arteriola eferente. Además, reducen la excreción de albumina en orina y actúan sobre el endotelio disminuyendo el crecimiento del musculo liso vascular y la liberación de endotelina. Es clara la acción renoprotectora de los IECAs y es explicada por varios mecanismos, siendo importante mencionar que actúan principalmente bloqueando el eje renina- angiotensina- aldosterona (RAA).

Parving y col en 1983, demostraron que el control de la PA con captopril, reducía en el paciente diabético e hipertenso la progresión de la nefropatía: sin embargo, concluyen que se requiere de un tratamiento más intensivo para reducir la PA. Posteriormente llegaron los ARA II, que también intervienen en el eje RAA (21).

La capacidad que tienen los IECAS y los ARA II para inhibir el eje RAA llevan a prevenir o retardar la progresión de la nefropatía incipiente a una nefropatía manifiesta, así como también a retardar el deterioro de la función renal.

Varios estudios clínicos aleatorizados y controlados han demostrado que hay beneficios cardiovasculares al bajar las cifras de PA sistólica a menos de 140 mmHg. Sin embargo, muchos de esos estudios excluyen a los pacientes con enfermedad renal. Hay dos estudios clínicos controlados de intervención en pacientes diabéticos tipo 2. El estudio RENAAL (Reduction in End-Points in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan), el losartan, a diferencia del placebo logro reducir la incidencia del doblamiento de la creatinina, y posibilidad de llegar a enfermedad renal avanzada. Además, redujo la proteinuria en un 35% (52). El otro estudio es el IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial), que se hizo con irbesartan, que incluyo pacientes diabéticos con nefropatía. Los resultados de este estudio es que también hubo reducción del riesgo

de duplicar la creatinina, requerir diálisis o trasplante en los pacientes intervenidos con irbesartan (53). Es importante anotar que en los análisis Post-hoc de estos estudios, se comprobó que el control de PAS (PAS <130 mmHg), fue asociado con una disminución del riesgo cardiovascular y de los eventos renales. Sin embargo, es válido anotar, que cuando las cifras de PAS son <120 mmHg, se incrementa la mortalidad y hay más riesgo cardiovascular. En el estudio UKPDS, se encontró que por cada 10 mmHg de reducción en las cifras de PAS hay una reducción del 12% del riesgo de complicaciones diabéticas, sin embargo, si la PAS baja a cifras menores de 120 mmHg, este beneficio no se ve tan claro (40). El estudio clínico controlado ABCD (Appropriate Blood Pressure in Diabetes), con la participación de 480 pacientes con diabetes tipo 2, con seguimiento a 5 años, con un grupo con control más estricto de PA (PA lograda de 128/75 mmHg) versus otro grupo, con control menos estricto (PA lograda de 137/81mmHg), encontró una disminución en la aparición de microalbuminuria y disminución en la proteinuria en el grupo de control más estricto de PA (54). Otro estudio con otro ARA II (Candesartan), demostró preservación de la autorregulación renal y la TFG en pacientes diabéticos tipo 2, a pesar del descenso marcado de la PA y la excreción urinaria de albumina. El estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), no encontró mejoría en los resultados de desenlaces cardiovasculares con el óptimo control de la PA, sin embargo, este control óptimo de la PA, si se asoció con reducción en la albuminuria (41).

En conclusión, basados en la evidencia que hay, es claro que la reducción de las PA es importante para el manejo de los pacientes con ND. La aparición de eventos cardiovasculares y renales es más alta en los pacientes diabéticos que están con PA no controladas y estos eventos se reducen de manera importante con el control de las cifras de PA. Las actuales guías KDOQI (55) y el JNC 8 (Eighth Joint National Committee) coinciden en recomendar una meta de PA <140/90 mmHg, para pacientes con ERC con y sin diabetes en ausencia de proteinuria, pero un valor menor a 130/80 si está presente. The High Blood Pressure Clinical Practice Guideline también se inclina por un valor menor a 130/80 independientemente de la proteinuria, y sugiere monitorizar la función renal ante el riesgo de deterioro, sobre todo cuando se utilizan IECAs o ARA II (71). La American Diabetes Association recomienda que todo paciente diabético con cifras de presión arterial superiores a 140/90 debe ser tratado (56).

Los IECAs/ARAs son los antihipertensivos de elección en pacientes con ERD.

INHIBICION DEL EJE RAA (RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA).

La inhibición del eje RAA con varios tipos de medicamentos (IECAs, ARA II, inhibidores directos de la renina, antagonistas mineralocorticoides) han mostrado eficacia en modelos animales en cuanto a la progresión de la ERD. En modelos humanos, esta intervención es una terapia que ha demostrado retardar la progresión de la ERD, constituyéndose hoy en día en la intervención más costo efectiva que hay. La inhibición del eje RAA ha sido estudiada en los diferentes estadios clínicos de la ERD y estas intervenciones, han sido probadas con diferentes medicamentos y además se han estudiado tanto en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 (1,57,58).

En pacientes macroalbuminuricos en el estudio IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) la nefropatía se presentó un 20% menos en el grupo de Irbesartan comparado con el amlodipino (P= 0.006; NNT 12) y el placebo (P=0.02; NNT 16). De la misma forma la posibilidad de duplicar la

creatinina fue 33% menor con Irbesartan que con placebo ($P=0.003$; NNT 15) y 37% menor que con amlodipino ($P<0.001$; NNT 12) (59). Hallazgos similares fueron reportados por el RENAAL (Reduction of End Points in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) en el cual se redujo la posibilidad de progresar en la nefropatía (RRR 16%; NNT 28), doblar la creatinina (RRR 25%; NNT 23) o alcanzar un estado de ERC terminal (RRR 28%; NNT 17) en un seguimiento a 3.4 años (52). Análisis posteriores del estudio RENAAL han encontrado que el factor de riesgo más importante para la progresión de la ND es la magnitud de la proteinuria tanto al inicio del estudio como luego de 6 meses de tratamiento, observándose una reducción del 18% en el riesgo de un evento cardiovascular por cada 50% de reducción en la excreción de proteínas. Así, la reducción de la proteinuria se convierte en un objetivo terapéutico adicional a las metas tensionales.

Posteriormente, hay estudios de intervención en ERD en estadios más tempranos. Estos estudios sustentan los beneficios de la inhibición del eje RAA en pacientes con microalbuminuria. En el estudio IRMA2 el irbesartan tanto a la dosis de 150 como de 300 mgs redujo de manera significativa el riesgo de progresión a macroalbuminuria comparado con placebo (44% y 78% de reducción de riesgo respectivamente) pero solo la dosis de 300 mg mostró una regresión estadísticamente significativa al estadio de normoalbuminuria (34% vs 21% con placebo; $p = 0.006$) (60). En el estudio DETAIL no se encuentran diferencias significativas en la TFG a los 5 años en el grupo tratado con Enalapril vs el tratado con Telmisartan (61). El estudio MARVAL muestra mayor reducción de la (microalbuminuria (MA) y mayor regresión a normoalbuminuria con el Valsartan en comparación a Amlodipino a las 24 semanas (-29.6% vs. +17.2% y +29.9% vs. +14.5% respectivamente) (62). El estudio CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study) que explora la monoterapia con un iECA y con un ARA2 frente al bloqueo dual demuestra igual efectividad con el uso de las monoterapias, pero la terapia dual logra mayor control de las cifras tensionales y una mayor reducción en la proteinuria (63).

En pacientes normoalbuminuricos en el estudio BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) el porcentaje de pacientes que progresó a MA en el grupo placebo, verapamilo, trandolapril y en la combinación (Trandolapril + Verapamilo) fue de 10%, 11.9%, 6% y 5.7% respectivamente. (Diferencia significativa para el trandolapril y la combinación de los 2 vs. Placebo y verapamilo como monoterapia). En los grupos que recibieron el iECA (solo o en combinación) el 5.8% de los pacientes progresan a microalbuminuria, en comparación con el 10.9% de los pacientes que no recibieron iECA (NNT = 20 pacientes por 3 años) (64).

El estudio ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) también muestra a niveles similares de control de presión arterial una menor aparición de MA en DM 2 con Olmesartan que con Placebo (8,2% vs 9,8%; NNT 60 por 3 años) retrasando la aparición de esta, sin embargo, contrario a lo esperado, se reportó una mayor frecuencia de mortalidad cardiovascular en el grupo que recibió Olmesartan (65). **Ver figura 14.**



FIGURA 14.

Buscando optimizar aún más el bloqueo del eje RAA, se llevaron a cabo varios estudios que combinaban uso de IECAS y ARA II o uno de estos dos medicamentos con Aliskireno, que es un inhibidor selectivo de la renina (lo que llamamos bloqueo dual). Hay tres estudios relevantes, que son el estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint), un estudio clínico aleatorizado, con la participación de 25.620 pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular, en donde se usó ramipril, temsartan o ambos. Con la publicación del ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global EndpointTrial) se ha cuestionado el uso del bloqueo dual en el manejo de los pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular ya que en este estudio se encontró una mayor frecuencia de eventos adversos renales (duplicación de creatinina, diálisis aguda, hipercaliemia, discontinuación del tratamiento) con la combinación ramipril + telmisartan vs el uso de cualquiera de ellos como monoterapia. En el ONTARGET la terapia dual mostraba una tendencia no significativa hacia la mejoría de la supervivencia, pero sin beneficio sobre los desenlaces renales e incluso con tendencia a peores desenlaces en los pacientes de bajo riesgo renal (66). El estudio VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes), con 1448 pacientes con DM tipo 2, con proteinuria, en donde se intervinieron con losartan (100 mgs día) en combinación con lisinopril 40 mgs o losartan 100 mgs día más placebo. Este estudio fue suspendido por incremento de eventos adversos graves en el grupo de tratamiento combinado (67). El tercer estudio en mención, el ALTITUDE (Aliskiren Trial in T2DM Using Cardio-Renal Endpoints), en donde se usó como bloqueo dual del eje RAA, aliskireno con otro IECA o ARA II. Este estudio también se terminó temprano por incremento en eventos adversos sin aparente beneficio de la terapia dual (68).

En resumen, la evidencia actual soporta de manera contundente el uso de agentes que bloqueen el eje RAA, para el tratamiento de pacientes con ERD. Sin embargo, cuando se hace bloqueo con más de un agente (uso de IECAS con ARA II), puede ser efectivo en reducir la proteinuria, pero aumentan

los efectos adversos (hipercaliemia, falla renal aguda) y además incrementan los eventos cardiovasculares, por lo que, en la actualidad, su uso no está recomendado (1).

OTRAS TERAPIAS.

Varias terapias dirigidas a varios objetivos en la fisiopatología de la ERD se han venido desarrollando (inflamación, fibrosis, matriz extracelular, eje RAA). Dentro de estas, es importante recalcar, por ejemplo: que el antagonista de tercer generación del receptor mineralocorticoide Finerenone, ha demostrado reducción en la albuminuria en ERD a corto plazo (69). Sin embargo, falta mucha más evidencia, resultados a largo plazo y estudios más contundentes para sacar conclusiones.

Navarro y cols recientemente intervinieron con Pentoxifilina 62 pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética, normotensos y albuminuria residual a pesar de tratamiento con ARA II. Ellos encontraron reducción significativa en el grupo tratado en los valores de albuminuria y Factor de necrosis tumoral alfa. Los resultados fueron independientes de las cifras de presión arterial y control metabólico. La pentoxifilina podría lograr su beneficio gracias a su capacidad antiinflamatoria (70).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La ERD constituye una de las complicaciones más importantes de la diabetes mellitus con repercusiones definidas en la calidad de vida de los pacientes y en el pronóstico global de la enfermedad. La prevalencia de la Enfermedad Renal Diabética (ERD) es cada vez mayor como consecuencia del alarmante incremento en la incidencia y prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). La DM es la principal causa de ERC, y la principal causa de ingreso a programas de diálisis a nivel mundial. La situación determinante para la aparición de las diferentes complicaciones en los diabéticos es la presencia de hiperglucemia crónica, favoreciendo la formación de los llamados AGes. Además, hay aumento en la expresión de factores de crecimiento y cambios hemodinámicos y hormonales. Todos estos cambios, dan como resultado hiperfiltración glomerular, hipertensión glomerular, hipertrofia renal y alteraciones en la composición glomerular, que se manifiestan clínicamente como albuminuria e hipertensión y compromiso de la TFG. La historia natural de la ERC se base hoy en día en un modelo dinámico donde hay alteraciones funcionales dadas clínicamente por la aparición de albuminuria y también por el compromiso de la función renal. Algo fundamental es que todas las personas a cargo del cuidado de los diabéticos debemos tener siempre presente el mayor riesgo cardiovascular de esta población, presente aún desde etapas iniciales del daño renal. Dentro de las estrategias para el manejo de la ERD hay cuatro puntos importantes y son: la reducción del riesgo cardiovascular, el buen control glucémico, control de la Presión arterial e Inhibición del eje RAA. Es muy importante anotar, que en general los medicamentos usados para el control glucémico en los pacientes diabéticos, además de efectuar un adecuado control glucémico, deben tener un perfil de seguridad adecuado desde el punto de vista de desenlaces cardiovasculares y minimizar el riesgo de eventos adversos como la hipoglucemia. En los últimos años ha cambiado mucho el panorama en el tratamiento de los pacientes con ERD, en donde, los medicamentos Liraglutida (agonista GLP1) y la Empaglifozina (inhibidor de la SGLT-2), han tomado un rol protagónico dentro del manejo, no solo por tener un buen control glucémico y buen perfil de seguridad (menos riesgo de hipoglucemia), sino porque se encontró en sus respectivos estudios

que tenían beneficios a nivel cardiovascular con impacto a favor en los desenlaces cardiovasculares y también porque demostraron beneficios en los desenlaces renales, como la disminución en la incidencia de macroalbuminuria.

BIBLIOGRAFIA

1. Kausik Umanath and Julia B. Lewis. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis 2018. Article in press.
2. Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas- 7th edition. (internet). Diabetes Atlas. 2015. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/>.
3. Guía de Práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de ERC. Sistema general de Seguridad Social en Salud. Ministerio de salud y Protección Social. Colombia. 2016
4. Dreyer G, Aitken Z, Chesser A, et al. The effect of ethnicity on the prevalence of diabetes and associated chronic kidney disease. Q J Med 2009 Apr;102(4):261-9.
5. Hsu CY, Lin F, Vittinghoff E, Shlipak MG. Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end-stage renal disease in the United States. J Am Soc Nephrol. 2003 Nov;14(11):2902-7.
6. Freedman BI, Bostrom M, Daeihagh P, Bowden DW. Genetic factors in diabetic Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:1306-1316.
7. Eaqvist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. N Engl J Med. 1989;320:1161-1165.
8. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. Diabetes 2005; 54: 1615–25.
9. Konoshita T, Wakahara S, Mizuno S, et al. Tissue gene expression of renin-angiotensin system in human type 2 diabetic Nephropathy. Diabetes Care 2006 Apr;29(4):848-52
10. Hollenberg NK, Stevanovic R, Agarwal A, et al. Plasma aldosterone concentration in the patient with diabetes mellitus. Kidney Int 2004; 65: 1435.
11. Peti-Peterdi J, Kang JJ, Toma I. Activation of the renal renin-angiotensin system in diabetes--new concepts. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 3047-3049
12. Price DA, Porter LE, Gordon M, et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2382-2391.
13. Ye M , Wysocki J, William J, et al. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 3067-3075
14. George L Bakris, et al. Overview of diabetic nephropathy. Uptodate 2017
15. Arias Luis Fernando. Universidad de Antioquia. Patología renal y trasplante. (Internet). www.kidney pathology.com.

16. Tervaert TW, et al. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):556-63.
17. Markowitz GS et al. Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinicopathologic entity linked to hypertension and smoking. *Hum Pathol* 2002; 33:826-35.
18. Chang CS, et al. Nodular glomerulosclerosis mimicking diabetic nephropathy without overt diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2005; 64:300-304.
19. Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G, et al. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease.. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(2 Suppl 2):S39.
20. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria?. *Diabetes*. 1990;39(7):761
21. Velez Hernan, et al . 5ta edición. Fundamentos Medicina- Nefrología. Capítulo de Nefropatía diabética. Año 2012.
22. Ahmed SB, Hovind P, Parving HH, et al. Oral contraceptives, angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28:1988.
23. Kussman MJ, Goldstein H, Gleason RE. The clinical course of diabetic nephropathy. *JAMA*. 1976 Oct 18;236(16):1861-3
24. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 (suppl 2): 64-78.
25. Aristizábal L, Restrepo C , Aguirre J. Clinical characteristic of a population of diabetics type 2 with alteration in the renal function non macroalbuminuric. *Rev Colomb Nefrol* 2017; 4: 149-158.
- 26.. Bermejo H, Soler MJ, Gimeno J, et al. Factores predictivos de Nefropatía no diabética en pacientes diabéticos. Utilidad de la biopsia renal. *Nefrología* 2016; 36: 535-44.
27. Emerging Risk Factors Collaboration: Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
28. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *The Lancet*. 2006;368(9529):29-36.
29. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2444-52
30. Standl E, Schnell O, McGuire DK, Ceriello A, Rydén L. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):391-402.

31. EMPA-REG OUTCOME Investigators: Zinman B, Wanner C, Lachin JM , et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 28;375(4):323-333.
32. Verma et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2018.137(4):405-407
33. Stamatouli AM, Inzucchi SE. Implications of the EMPA-REG Trial for Clinical Care and Research. *Curr Diab Rep.* 2016 Dec;16(12):131. Review.
34. LEADER Trial Investigators: Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
35. Kalra S. Follow the LEADER-Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results Trial. *Diabetes Ther.* 2016 Dec;7(4):601-609
36. Schnell et al. Updates on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017 16:128-136.
37. Gonzalez-Campoy JM, Mauer M, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012 Nov;60(5):850-86.
38. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86.
39. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 . *N Engl J Med.* 2011 Dec 22;365(25):2366-76.
40. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The lancet.* 1998;352(9131):837-53.
41. Smail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *The Lancet.* 2010;376(9739):419-30
42. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-2572.

43. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39.
44. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003 Nov 24;163(21):2594-602.
45. Peters N, Jay N, Barraud D, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Critical Care*. 2008;12(6):R149.
46. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. ESTUDIO LEADER RENAL. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):839-848.
47. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. EMPAREG –RENAL. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 May;2(5):369-84.
48. Bajaj HS, Zinman B. Cardiovascular Outcome Trials in Diabetes: Will the EMPA-REG OUTCOME and LEADER Trials Influence Clinical Decisions in Type 2 Diabetes?. *Can J Diabetes*. 2016 Oct;40(5):379-381.
49. De Block C. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: a sound combination. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb 23 (18):30031-7.
50. Gerstein HC, Jung H, Rydén L, Diaz R, et al. Effect of Basal Insulin Glargine on First and Recurrent Episodes of Heart Failure Hospitalization: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation*. 2018 Jan 2;137(1):88-90.
51. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. ESTUDIO DEVOTE. *N Engl J Med*. 2017 Aug 24;377(8):723-732.
52. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345: 861-69.
53. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Reno-protective effect of the angiotensin- receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
54. Villarosa IP, Bakris GL. The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) Trial. *J Hum Hypertens*. 1998 Sep;12(9):653-5.
55. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013.
56. De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1273-1284.

57. Siebenhofer A y Cols. Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double blind trials. *Diabet Med* 2004;21: 18-25.
58. Strippoli G y Cols. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *B Med J* 2004; 329: 828-838.
59. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, et al. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Apr;15(4):487-97.
60. Parving HH, Lehnert H, Crochner Mortensen J. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001;345: 870-8.
61. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. *Acta Diabetol*. 2005 Apr;42 Suppl 1:S42-9.
62. Viberti G, Wheeldon NM .Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Microalbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. *Circulation*. 2002 Aug 6;106(6):672-8.
63. Knudsen ST, Andersen NH, Poulsen et al Pulse pressure lowering effect of dual blockade with candesartan and lisinopril vs. high-dose ACE inhibition in hypertensive type 2 diabetic subjects: a CALM II study post-hoc analysis.. *Am J Hypertens*. 2008 Feb;21(2):172-6.
64. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S y Cols (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators.). Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004 Nov 4;351(19):1941-51.
65. Haller H, et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens*. 2006 Feb;24(2):403.
66. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, y Cols; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008 Aug 16;372(9638):547-53.
67. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, et al. VA NEPHRON-D Study Group. BP and Renal Outcomes in Diabetic Kidney Disease: The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec 7;10(12):2159-69.
68. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204-2213.
69. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:884-894.

70. Navarro-Gonzales JF, Mora-Fernandez C, Muros de Fuentes M, Chahin J y cols. Effect of Pentoxifilina on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: The PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 220-229.