Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

NEFROLOGÍA CLÍNICA · DIABETES Y RIÑÓN

ID NC-043

Datos epidemiológicos de la Enfermedad Renal Diabética. Historia natural. Aspectos clínicos

Alberto Martinez Castelao[1], José Luis Gorriz Teruel[2], Juan Navarro Gonzalez[3], María José Soler Romeo[4], Fernando de Alvaro Moreno[5]

[1] Consultor emérito. Hospital Universitari Bellvitge, Hospitalet, Barcelona. GEENDIAB. S.E.N. REDinREN, Instituto de Salud Carlos III.

[2] Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

[3] GEENDIAB. S.E.N. REDinREN, Instituto de Salud Carlos III. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nª Sª Candelaria, Tenerife.

[4] GEENDIAB. S.E.N. REDinREN, Instituto de Salud Carlos III. Hospital Universitario Vall d, Ebrón. Barcelona

[5] HM, Hospitales de Madrid

Actualizado el **1 de septiembre de 2022**

Palabras clave: diabetes

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Alberto Martinez Castelao, José Luis Gorriz Teruel, Juan Navarro Gonzalez, María José Soler Romeo, Fernando de Alvaro Moreno. Datos epidemiológicos de la Enfermedad Renal Diabética. Historia natural. Aspectos clínicos. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2022 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/datos-epidemiologicos-de-la-enfermedad-renal-diabetica-historia-natural-aspectos-clinicos/

CONTENIDO

Concepto de Enfermedad Renal Diabética (ERD) y de nefropatía diabética (ND). Datos epidemiológicos. 2
Mecanismos patogénicos de la afectación renal en el paciente con DM 4
Historia natural y manifestaciones clínicas de la ERD en la DM-1 4
Historia natural de la nefropatía en la DM-1 (Tabla 1) 4
Evolución de la nefropatía en la DM-2 5
Progresión de la ERD: Proteinuria. Sindrome nefrótico. Insuficiencia Renal. 6
Otras manifestaciones clínicas concomitantes. Dislipemia, Obesidad. Riesgo vascular. Anemia. Malnutrición. Alteraciones del Metabolismo Oseo y Mineral. 7
La ERD puede progresar a ERCA 8
Comentario final 8
Referencias bibliográficas 9

Concepto de Enfermedad Renal Diabética (ERD) y de nefropatía diabética (ND). Datos epidemiológicos.

Clásicamente se ha venido considerando como ND la afectación renal en el enfermo con Diabetes Mellitus (DM), es decir, la presencia de proteinuria igual o superior a 300 mg/día, en el contexto de DM. Generalmente se acompaña de lesión retiniana, – fondo de ojo compatible con retinopatía diabética-, y también de hipertensión arterial (HTA), hechos que a lo largo de su evolución conducirán hacia la aparición de insuficiencia renal crónica (IRC) progresiva [1].

La definición clásica de ND realmente incluía un concepto histológico de afectación preferentemente glomerular. En época reciente, la clasificación actualizada por Tervaert C et al [2] 2010, añadió la afectación túbulo-intersticial y/o vascular como formas de lesión renal en el contexto de la DM, por lo que hoy día parece más apropiado hablar genéricamente de "Enfermedad Renal Diabética (ERD)" y reservar el concepto de ND cuando hay documentación histológica de afectación preferentemente glomerular [3].

Por otra parte, hasta fechas recientes se consideraba la presencia de lesión renal la detección de albuminuria o proteinuria, pero en los últimos años de forma creciente, se están refiriendo casos de pacientes con DM en los que no se desarrolla proteinuria, – o su presencia se constata en mínimas cantidades-, y. sin embargo, evolucionan hacia la IRC avanzada. Por ello se considera que existe probablemente un fenotipo de paciente diabético "no proteinúrico" [4].

La DM ha incrementado su incidencia y prevalencia de forma progresiva en los últimos años. En el año 2004 Wild et al [5] calcularon que el número global de pacientes diabéticos en el mundo en el año 2025 podrían llegar a 366 millones de personas, a expensas de la DM tipo 2 (DM-2). Los últimos datos publicados por la International Diabetes Federation (IDF) estimaban ya en 2017 que la población diabética mundial conocida se acercaría a 425 millones de personas, y que esta cifra podrá elevarse a 629 millones de personas en el año 2045 [6].

Existen algunas subpoblaciones especiales en las que la incidencia y la prevalencia de DM es superior a las de la población general. Así, en un reciente estudio presentado en la ID Week en USA en octubre de 2019, Birabaharan M y cols [7] han realizado un estudio transversal en una población de 90.900 pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en el que han constatado que la incidencia de DM, estimada entre abril de 2014 y abril de 2019, fue del 21,1%, cuando la misma fue del 14,9% en la población general. La incidencia en los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral fue del 17,6%, mientras que en los no tratados fue del 24,9 %.

Las repercusiones de la DM sobre la salud de la población se basan en una alta prevalencia, que implica un coste socioeconómico muy elevado, por la aparición a lo largo del tiempo de numerosas complicaciones micro y macrovasculares conforme avanza la historia natural de la enfermedad.

Todo ello implicará un incremento de la comorbilidad, especialmente cardio-vascular (CV), que desembocará en tasas de mortalidad muy elevadas.

Conviene señalar, no obstante, que la mortalidad global por causas cardio-vasculares (CV) en el paciente con DM ha disminuido en la última década. Un análisis del National Health Interview Survey Linked Mortality en USA desde 1985 hasta 2015 ha estimado una reducción en la mortalidad de causa CV en los pacientes con DM desde el 47,8% hasta el 34,1% entre 2010 y 2015 [8].

En España, estudios recientes han estimado que la prevalencia de la población con DM tipo 1 (DM-1) puede fijarse en alrededor del 0,3% de la población total, pero es mayor la de DM-2, próxima a dos millones de personas. La distribución de la DM por comunidades autónomas no es uniforme y varia, con datos ajustados, desde un 2,8% en La Rioja o un 3,4% en Asturias hasta un 7,3% en Andalucía y un 8,1% en Canarias [9].

Algunos estudios han evaluado la prevalencia global de la DM en alrededor del 7% de la población española, dependiendo del criterio diagnóstico de DM. En la comunidad canaria, la prevalencia está próxima al 12% [10].

El Estudio Di&bet.es, transversal de base poblacional, en el que han participado 5.072 pacientes seleccionados de forma aleatorizada en 100 centros de toda España, con probabilidad en base al tamaño proporcional en todas las comunidades autónomas, ha mostrado que un 30% de la población evaluada padece algún tipo de trastorno del metabolismo hidrocarbonado y que la prevalencia de DM ajustada por edad y sexo es del 13,8%. Además en cerca del 50% la DM no está diagnosticada [11].

La Enfermedad Renal Diabética (ERD) es una de las complicaciones microangiopáticas más severas de la DM, entendiendo como tal la afección renal en el paciente diabético, que se manifestará habitualmente por proteinuria y se acompañará de hipertensión arterial (HTA) y disminución progresiva de la función renal. La presencia de retinopatía diabética es un criterio de diagnóstico de ERD, pero su ausencia no excluye la existencia de nefropatía [1]

La ERD es en la actualidad la primera causa de insuficiencia renal crónica terminal o Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) con requerimiento de tratamiento sustitutivo renal (TSR). En USA, hasta un 44,4 % de todos los nuevos pacientes que inician TSR son diabéticos [12]. En nuestras propias estimaciones en el año 2005 calculábamos que podría haber en España cerca de 33.000 pacientes con DM-1 y entre 600.000 y 1.200.000 pacientes con DM-2 con ERD de diverso grado, desde microalbuminuria hasta ERC estadio 5 KDOQI [13].

Los datos de nuestro Registro de la S.E.N.- ONT (REER) correspondientes a 2012, mostraron que la DM fue la causa de inicio de TSR en el 24,91 % de pacientes [14]. Hemos observado en los últimos años que la DM como causa de ERC-5 se ha estabilizado, – 24,74 % en 2009, 24,97 % en 2011, 24,91% en 2013-, probablemente debido a un mejor diagnóstico de la propia DM y a una mejor aplicación de las medidas preventivas y de las recomendaciones de guías de práctica clínica y documentos de consenso existentes.

Esa tendencia a la estabilización se recoge en los dos últimos informes anuales del Registro S.E.N.-ONT correspondientes a los años 2017 y 2018, en los que el porcentaje de pacientes con DM y ERC-5 que iniciaron TSR fue del 23,9% [15] y del 24,67 % [16], respectivamente.

Mecanismos patogénicos de la afectación renal en el paciente con DM

La patogenia de la afectación renal en el paciente con DM es multifactorial, siendo la presencia de hiperglucemia crónica el principal determinante del inicio y progresión del daño renal. Los mecanismos patogénicos que participan en el desarrollo de la enfermedad renal diabética son múltiples, – factores metabólicos, hemodinámicos, profibróticos, inflamatorios-, lo que junto a la influencia genética, conduce finalmente al desarrollo de la lesión renal. Estos mecanismos han sido extensamente analizados por Juan F. Navarro y cols. [17] y serán expuestos en el capítulo correspondiente.

Historia natural y manifestaciones clínicas de la ERD en la DM-1

Las características anatomopatológicas de la Nefropatía van ligadas a la evolución o historia natural de la enfermedad, que no es similar en la DM-1 y en la DM-2

La lesión glomerular característica de la DM-1 es la glomeruloesclerosis nodular o nefropatía de Kimmelstiel-Wilson, con la presencia de lesiones nodulares entre los capilares glomerulares, que colapsan progresivamente las luces vasculares. No obstante la lesión más frecuente es la glomeruloesclerosis difusa [18].

Historia natural de la nefropatía en la DM-1 (Tabla 1)

ESTADIO 1. HIPERTROFIA RENAL-HIPERFUNCIÓN.
El tamaño renal y el filtrado glomerular (FG) están aumentados ya en el momento del diagnóstico. Histológicamente se detecta aumento del volumen glomerular y de la superficie de los capilares glomerulares .
ESTADIO 2. LESION RENAL SIN SIGNOS CLÍNICOS.
En los 2 o 3 años siguientes la membrana basal va aumentando su espesor.
Se incrementa el volumen mesangial, con depósito de proteínas, albúmina, IgG, fibrina y productos de degradación plaquetar.
Al incremento mesangial se añadirán procesos de cicatrización que provocarán esclerosis glomerular.
ESTADIO 3. NEFROPATÍA INCIPIENTE.
Excreción urinaria de albúmina (EUA), aunque inferior a lo detectable mediante tiras reactivas y medios habituales de determinación de la proteinuria,- microalbuminuria-.
Parece relacionado con la pérdida del proteoglicano-heparán sulfato de la membrana basal glomerular.
El paso de albúmina al intersticio renal provocará retención de sodio en el mismo.
El mesangio se esclerosará, provocando reducción en el número de nefronas funcionantes, microalbuminuria e hipertensión arterial (HTA).
Una vez alcanzada una tasa de proteinuria de 20 a 300 µgr/min, - 75 a 100 mgr/día-, parece existir ya afectación renal significativa, que irá en aumento hasta la aparición clínica de la nefropatía
Conceptos actuales:
Stehouwer y cols han calificado la microalbuminuria en dos categorías:
a) Microalbuminuria "benigna": la de aquellos pacientes en los que la nefropatía no evoluciona y no alcanza el estadío de insuficiencia renal.
b) Microalbuminria "maligna", sea por la vía glucémica o no glucémica, que implica la existencia de lesión endotelial. Se daría más en pacientes con antecedente de bajo peso al nacer o escaso crecimiento intrauterino, y en ellos se detectan anomalías del cotransporte Na-litio, así como elevación del factor de crecimiento derivado del endotelio (EDGF)
ESTADIO 4. NEFROPATÍA DIABÉTICA ESTABLECIDA.
Signo clínico fundamental: proteinuria, detectable por métodos clínicos habituales, - albuminuria superior a 200 µgr/min o 300 mg/24 horas- y se corresponde con la presencia de nefropatía clínica. La proteinuria se hará persistente.
El FG, que inicialmente se había elevado, desciende progresiva e inexorablemente, con un promedio de 10 ml/m/año en la diabetes tipo 1. Un 75% de pacientes desarrollará en los próximos 10 años insuficiencia renal terminal .
ESTADIO 5. INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL.
Progresión de la afectación renal hacia estadio 5.s
La proteinuria se incrementa, llegando a rango nefrótico.
En esta fase el paciente diabético inicia sintomatología urémica, acentuación de la anemia, del hiperparatiroidismo secundario y desnutrición.

Tabla 1. Historia natural de la Nefropatía Diabética en la DM-1. Mogensen y cols. [19] estratificaron la progresión de la ND de la diabetes tipo 1 en cinco estadíos. No son estrictamente extrapolables a la diabetes tipo 2, que puede seguir una evolución natural muy diferente.

Tras una primera fase preclínica, a partir de los cinco años de evolución aparece microalbuminuria, que es la señal de alarma que lanza el riñón acerca de la presencia de disfunción endotelial. Se produce hiperfiltación glomerular. El incremento en la excreción Urinaria de Albúmina (EUA) y otras proteínas marca la progresión hacia la proteinuria establecida y el inicio de la

nefropatía, que en la DM-1 puede ir precedida de la aparición de HTA, pues en la DM-2 suele ya estar presente. Ello es debido a los cambios estructurales que han ido sucediéndose, – engrosamiento de las membranas basales capilares y expansión mesangial-, y que continuarán acentuándose. La progresión vendrá marcada por el incremento de la proteinuria y descenso progresivo del Filtrado Glomerular (FG), con elevación de la creatinina plasmática, es decir, aparición de insuficiencia renal. La Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) suele llegar después de 20 a 30 años de evolución de la DM-1 [18].

Evolución de la nefropatía en la DM-2

En la DM-2 la evolución puede ser muy diferente (Figura 1) y (Tabla 2). Podemos diagnosticar la DM a través de la HTA o, incluso, la DM a través de la detección de la nefropatía [19].

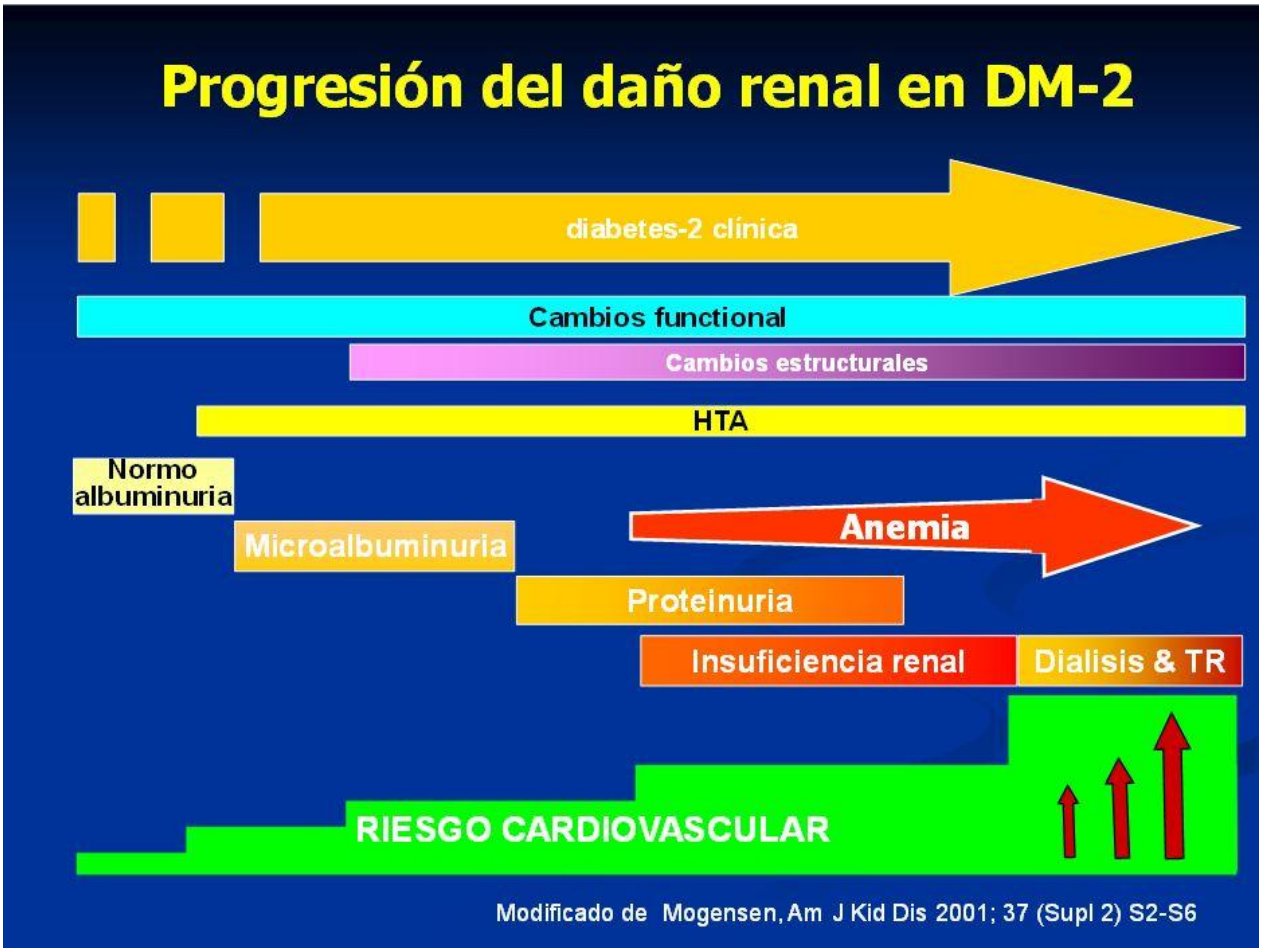


Figura 1. Evolución Clínica y Factores de progresión de la nefropatía y del daño vacular en la DM-2.

ESTADIO 1.
a) Se produce incremento de la MEC por activación de los principales mRNA de colágeno, fibronectina y otras sustancias, incremento de inhibidores de las metaloproteinasas y descenso de enzimas reguladoras de la degradación de la matriz y aumento de expresión del TGF
b) Pueden estar presentes interacciones físico-químicas anómalas entre las moléculas de la MEC, que dificultan la degradación y acúmulo de la misma.
c) Se expresan moléculas de MEC no habitualmente presentes en estas regiones, con lo que se acumularán proteínas anormales en el glomérulo.
ESTADÍO 2. LESIÓN RENAL SIN SIGNOS CLÍNICOS.
Las lesiones son menos severas que en la diabetes tipo 1 para semejante nivel de EUA. Ruggenenti y (20) señalan cinco patrones lesionales diferentes:
Ausencia de cambios o mínimos cambios objetivables con microscopía fotónica, achacable a disfunción endotelial.
Lesiones de glomeruloesclerosis incipiente con incremento de volumen glomerular, ligera esclerosis mesangial y arteriopatía hialina.
Lesiones típicas de glomerulopatía diabética, presentes en un tercio de los pacientes.
Lesiones inespecíficas asociadas a la edad.
Lesiones predominantemente vasculares con cambios tubulointersticiales mínimos..
ESTADÍO 3. NEFROPATÍA INCIPIENTE.
El incremento en la EUA puede estar presente desde el inicio o desde el diagnóstico de la enfermedad.
Los paciente microalbuminúricos desarrollan más cambios morfológicos que los normoalbumi núricos.
Ruggenenti y cols, estableciendo una cuantificación entre proteinuria, menor o mayor de 2 gr/día e intensidad de las lesiones histológicas ha permitido clasificar a los pacientes entre los que no evolucionan o los que sí lo hacen hacia la insuficiencia renal.
ESTADIO 4. NEFROPATÍA MANIFIESTA.
Disminuye la fracción de filtración, lo que coincide con la esclerosis nodular o difusa.
La proteinuria es igual o superior a 300 mg/día, existiendo correlación entre fibrosis o depósito de colágeno tipo IV y tiempo de evolución
ESTADIO 5. INSUFICIENCIA RENAL.
La esclerosis glomerular, fibrosis intersticial y atrofia tubular se acompañan de marcado descenso del filtrado glomerular. Se llega a este estadio tras un perído variable de 15 a 20 años desde el inicio de la proteinuria.

Tabla 2. Historia natural de la nefropatía en la DM-2 . Los cambios hemodinámicos de vasodilatación e hiperfiltración glomerular no siempre están presentes. La irregularidad en la forma de presentación es muy amplia.

Un elevado porcentaje de pacientes con DM-2 presenta lesiones vasculares inespecíficas y lesiones intersticiales con mínima afectación glomerular o, incluso, sin ella. El patrón de afectación histológica del diabético tipo 2 puede corresponder a lesiones típicas de diabetes o bien a lesiones túbulo-intersticiales, con o sin hialinosis arteriolar, o esclerosis glomerular global. Ruggenenti y cols [20] establecen tres categorías: Clase I: lesiones histológicas de glomerulopatía diabética típica. Clase II: lesiones predominantes de nefroangioesclerosis. Clase III: lesiones glomerulares diferentes de la diabetes.

La más reciente clasificación de Tervaert y cols [2] ha unificado y completado todas estas diferentes apreciaciones de los distintos autores de una forma que parece más completa y coherente.

Progresión de la ERD: Proteinuria. Sindrome nefrótico. Insuficiencia Renal.

En los pacientes con DM que desarrollan albuminuria-proteinuria, reducir la proteinuria debe ser un objetivo prioritario de tratamiento. El estudio de Lewis y cols [21] demostró ya en 1993 que el tratamiento con captopril en DM-1 frenaba la progresión de la ND. Estudios posteriores, -IRMA II [22] e IDNT con irbesartán [23] y RENAAL con losartán [24]-, han mostrado que reducir la proteinuria puede frenar la progresión del daño renal, si bien la eficacia de inhibir el SRAA y de otros efectos concomitantes se muestra sobre todo en los estadios iniciales de la ERD.

La acentuación de la proteinuria puede alcanzar rango nefrótico. Antes de que ello suceda debemos intensificar el tratamiento con inhibidores del enzima conversor de angiotnsina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) o combinación de ambos -individualizando en este caso el tratamiento, con vigilancia estricta de la función renal y del potasio-, en los casos en que dicho doble bloqueo pudiera estar indicado [25].

La HTA es otro factor de progresión de las complicaciones micro y macrovasculares. La reducción de la Presión Arterial (PA) disminuye la microalbuminuria y endentece la velocidad de descenso del FG, aunque no la detiene en las fases avanzadas.

En ese momento más del 50 % de pacientes con DM1 desarrollan HTA. En la DM2, la HTA puede preceder al diagnóstico de la ND e incluso al diagnóstico de la propia DM.

Si el daño renal progresa, también lo hace paralelamente el daño vascular, con incremento progresivo del riesgo cardio-vascular (Figura 1).

Insistimos en que en fechas recientes, diversos autores están refiriendo casos de enfermos con DM en los que el deterioro del FG progresa, con mímina proteinuria o incluso si ella. Es el que se viene denominando “fenotipo no proteinúrico” de paciente y que podría explicar hasta el 50% de casos de ERCA sin proteinuria [4].

Otras manifestaciones clínicas concomitantes. Dislipemia, Obesidad. Riesgo vascular. Anemia. Malnutrición. Alteraciones del Metabolismo Oseo y Mineral.

La obesidad se asocia con ambos tipos de DM, especialmente con la DM 2.

En la dislipemia que acompaña a la DM-2 predominan las lipoproteínas ricas en triglicéridos, que son más aterogénicas y de ahí la relación con las complicaciones cardiovasculares de la DM. El Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT [25] ha mostrado que el riesgo CV está aumentado 2 a 4 veces en el enfermo diabético con respecto al no diabético.

La dislipemia induce el desarrollo de daño renal en la experimentación animal. Algunos estudios en clínica muestran que la inhibición de proteínas implicadas en la geranilización y fosforilización pueden ser frenadas bajo tratamiento con sinvastatina. Se trataría de efectos pleiotrópicos de las estatinas, no ligados al descenso de las lipoproteínas aterogénicas, que podrían inducir renoprotección. En cualquier caso el manejo de la dislipemia del paciente diabético ha de ser objetivo prioritario de tratamiento [26].

La enfermedad cardio-vascular constituye la primera causa de mortalidad en estos pacientes. En el estudio MERENA [27] mostramos cómo la mortalidad a los 3 años de seguimiento es elevada, 13.2 %, y de ella, el 50% es de origen CV [28]. La prevención del riesgo vascular es primordial desde las etapas más precoces de la enfermedad diabética.

La anemia suele ser más precoz en el diabético con IRC que en el no diabético y debe ser detectada y tratada tempranamente, dado que puede contribuir a mejorar la cardiopatía isquémica y a frenar la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la progresión de la nefropatía, de la retinopatía y mejorar la calidad de vida del diabético. Los agentes eritropoyéticos externos han cambiado profundamente la problemática en estas situaciones y pueden contribuir desde fases precoces a mejorar la HVI y aminorar los factores de riesgo vascular.

Sin embargo su aplicación ha sido muy cuestionada y debatida en el diabético, a raíz de los hallazgos del Estudio TREAT [29], que han marcado un punto de inflexión en el manejo de la anemia en el paciente con DM en particular y en el paciente con ERC en general.

Debemos prevenir la malnutrición en las fases avanzadas de insuficiencia renal, que es más frecuente en el paciente con DM, por la dificultad de armonizar una dieta baja en Na, grasas, ajustada en proteínas, rica en fibra y pobre en K.

Las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en el paciente diabético pueden mostrar el patrón clásico de hiperparatiroidismo secundario a la ERC, pero también con relativa frecuencia signos de bajo remodelado óseo o hipoparatiroidismo dependiendo del manejo más o menos adecuado de la vitamina D y análogos en estos pacientes. También está en amplio debate cuáles son los niveles adecuados de 25 OH colecalciferol y cómo debe manejarse su déficit, tanto en la población con ERC diabética como no diabética. Recientemente Fernández Juárez et al (análisis post hoc del estudio PRONEDI [30] han mostrado que los niveles insuficientes de 1,25 OH vitamina D pueden influir en la progresión de la lesión renal en el paciente diabético.

La ERD puede progresar a ERCA

Si a pesar de todo ello no somos capaces de frenar la progresión del daño renal, hemos de intentar preparar al paciente con ERD lo más tempranamente posible para individualizar la técnica de Tratamiento Renal Sustitutivo [31].

Ello requerirá una adecuada información al paciente y sus familiares, – consultas ERCA, proyecto ELECCION [32], para ayudar a la toma de decisión del TRS más idóneo en cada caso: Hemodiálisis ,-lo que requerirá la adecuada planificación a tiempo del acceso vascular, habitualmente complicado en el paciente con DM por la presencia de vasculopatía-. Diálisis Peritoneal,- con la implantación del catéter peritoneal y la preparación para un programa de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria, (DPCA) o más adelante Diálisis Peritoneal Automática (DPA), la información adecuada sobre la posibilidad de Trasplante Renal si es posible anticipado -donante vivo-, o de cadáver. En la DM-1 podría estar indicado valorar la posibilidad de un trasplante doble pancreático y renal. En la DM-2 el trasplante doble, – aunque existen algunas experiencias clínicas-, no tiene una indicación reconocida.

También debe valorarse un tratamiento conservador paliativo si éste fuera el caso del paciente, tal como recogemos en el documento de Consenso sobre manejo del paciente con DM-2 y ERC [33] y en el Documento de consenso de diez sociedades sobre el manejo del paciente con ERC [34].

Comentario final

La historia natural de la evolución de la ERD y del riesgo CV en el paciente con DM ya está cambiando, en parte debido a la aplicación más precoz y multidisciplinar de documentos de consenso y recomendaciones de guías de práctica clínica, y en parte debido a las numerosas nuevas moléculas para el manejo de la hiperglucemia y con efectos beneficiosos tanto CV como renales. Algunas de esas moléculas ya han aportado nuevas evidencias en ensayos clí-

nicos randomizados (RCT), – fundamentalmente los Inhibidores de dipeptidil-Peptidasa 4 (iDPPP-4), los Inhibidores del co-transportador renal Na-glucosa (ISGLT2) los agonistas del Receptor de Glucagón-like-peptide-1 (arGLP1), o los inhibidores de la endotelina (atrasentán)-. Otras muchas están siendo estudiadas en RCT en fase 2 y 3, – bloqueantes del receptor mineralocorticoide, finerenona y esaxerenona-, vascular adhesion protein (VASP) y otras que irán apareciendo en un futuro próximo y que , sin duda, van a mejorar el pronóstico evolutivo de las complicaciones micro y macroangiopáticas de la DM y, en definitiva, la morbilidad, la calidad de vida y la mortalidad en nuestros enfermos.

Referencias bibliográficas

1. Martínez Castelao, A. Nefropatía diabética. Historia natural y manifestaciones clínicas. En Nefrología Clínica. Aljama P, Arias Rodríguez M, Caramelo Díaz C et al. Editorial Panamericana. Madrid 3ª edición, 2008; pg 410-406. ISBN 978-84-9835-186-Dep Legal M-55870-2008.

2. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noël LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Bruijn JA; Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2010 Apr;21(4):556-63. doi: 10.1681/ASN.2010010010. Epub 2010 Feb 18.

3. Martínez-Castelao A, Navarro-González JF, Górriz JL, de Alvaro F. The Concept and the Epidemiology of Diabetic Nephropathy Have Changed in Recent Years. J Clin Med 2015 May 28;4(6):1207-16.

4. Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, Hojs R, Abbate M, de Vries AP; ERA-EDTA diabesity working group. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 May;3(5):382-91. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00094-7

5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27(5):1047-53.

6. International Diabetes Federation Atlas 2017. http://www.internationaldiabetresfederation. Ultima consulta 20 novimbre 2019.

7. Birabaharan M, Strunk A, Garg A, Hagmann S. Prevalence of tyope 2 diabetes mellitus among patients living with HIV in the United States. ID Week 2019; october 2-6.

8. Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, Lin J, Geiss LS, Albright AL, Imperatore G. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. Lancet. 2018 Jun 16;391(10138):2430-2440. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30314-3. Epub 2018 May 18.

9. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. Med Clin (Barc) 2007;129(18):716-7

10. De Pablos Velasco PL, Rodriguez-Perez F, Perez-Moreno JE, Ania-Lafuente B, Martinez Martin FJ, Aguilar JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de insulina en Santa Maria de Guia. Estudios sobre diabetes mellitus en Canarias. Serie epidemiológica. Servicio Canario de Salud; Las Palmas Gran Canaria 1999.

11. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia 2011;DOI 10.1007/s0012l-011-2336-9.

12. US Renal Data Annual Report US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Saran R et al. Am J Kidney Dis. (2017)

13. Martínez-Castelao A, De Alvaro F, Górriz JL. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. Kidney Int Suppl 2005;(99):S20-4.

14. Informe de Diálisis y Trasplante. Registro S.E.N.-ONT (REER), XLIV Congreso S.E.N. Bilbao 5-8 octubre 2013. http://www.senefro.org Ultima consulta 20 noviembre 2019.

15. Informe de Diálisis y Trasplante. Registro S.E.N.-ONT (REER). XLVIII Congreso S.E.N. Madrid 15-18 noviembre 2018. http://www.senefro.org. Ultima cnsulta 20 noviembre 2019.

16. Informe de Diálisis y Trasplante. Registro S.E.N.-ONT (REER) XLIX Congreso, A Coruña 5-8 octubre 2019. http://www.senefro.org. Ultima consulta 20 noviembre 2019.

17. Navarro-González JF, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2008;19:433-442.

18. Breyer JA. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. Am J Kid Dis 1992; 20 (6):533-547.

19. Mogensen CE. The natural history of type 2 diabetic nephropathy. Am J Kidn. Dis 2001; 37 (suppl 2): s2-s6.

20. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. et al. Prevention of Microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004; 351: 1941-51.

21. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med. 1993; 329:1456-62.

22. Lewis E J, Hunsicker LG, Clarke W et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345(12):851-860.

23. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J et al. for the Irbesartan in patients with type-2 diabetes and microalbuminuria study group. N Engl J Med 2001, 345 (12):870

24. Brenner BM, Cooper ME, De Zeew D et al, for the RENAAL Stdy Group. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345 (12): 861-869.

25. Mortality rates after 10.5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Findings related to a priori hypotheses of the trial. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. JAMA 1990;263:1795-801

26. Martínez Castelao A, Ramos R, González MT, Castiñeiras MJ. Dislipemia y riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética asociada. Nefrología 2002; 22 (supl 1): 51-5

27. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, De Alvaro F, Cases A, Luño J, et al. Baseline characteristics of patients with CKD in Spain: the MERENA observational cohort study. BMC Nephrol 2011;12:53.

28. Górriz JL, Martinez-Castelao A, Portolés JM, J Navarro G, Portolés JM, Cases A, Luño J, et al.Los pacientes con ERC estadios 3 y 4 tienen mas posibilidades de iniciar dialisis que de fallecer. Estudio MERENA. Datos finales tras 5 años de seguimiento. Congreso SEN, Sevilla, 15-18 octubre 2011.

29. Pfeffer ME, Burdfmann E, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KW et al. A trial of Darbepoein Alpha in Type 2 Diabetes in Chronic Kidney Disease. TREAT .study. N Engl J Med 2009; 361 (21): 2019-32.

30. Fernández-Juárez G, Luño J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, Lahera V, Casas L, Oliva J; PRONEDI Study Group. 25 (OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system.Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Nov;8(11):1870-6. doi: 10.2215/CJN.00910113. Epub 2013 Oct 17.

31. Martínez Castelao A, de Alvaro F, Górriz JL.Tratamiento del paciente diabético con insuficiencia renal y ND asociada. Nefrología 2001; 21(supl 3): 66-75

32. Proyecto ELECCION. Sociedad Española de Nefrología, 2011. http://www.senefro.org

33. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E; Grupo de Tabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Nefrología. 2014;34(1):34-45.

34. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, Fácila L, Gamarra J, Gràcia S, Hernánd-Moreno J, Llisterri-Caro JL, Mazón P, Montañés R, Morales-Olivas F, Muñoz-Torres M, de Pablos-Velasco P, de Santiago A, Sánchez-Celaya M, Suárez C, Tranche S. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. Nefrología. 2014;34(2):243-62.