

Revista de la
Sociedad Argentina de Diabetes

Año 51 • Volumen 51 • N° 3 • Septiembre de 2017

ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

**JORNADAS DEL COMITÉ DE NEFROPATÍA
DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES**

**Actualización de enfermedad
renal crónica en pacientes con diabetes**



Unidos por la **diabetes**

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 51 • Volumen 51 • N° 3 • Septiembre de 2017 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

COMITÉ EDITORIAL

Directores:

Dr. Pablo Arias. Médico Especialista en Endocrinología; Doctor en Medicina (Universidad de Ulm, R.F. de Alemania); Profesor Titular Ordinario de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.

Dr. Julio César Bragagnolo. Médico Especialista en Medicina Interna y Nutrición; Jefe de la Unidad de Nutrición y Diabetes del Hospital J.M. Ramos Mejía; Docente Adscripto y Asociado de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Profesor de Clínica de la Diabetes y Farmacología, Maestría de Diabetes, Universidad del Salvador (USAL), Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

Dr. Gustavo Frechtel. Médico Especialista en Nutrición, Doctorado en la UBA; Profesor Asociado de la Cátedra de Nutrición, Departamento de Medicina (UBA); Jefe de División Genética del Hospital de Clínicas (UBA); Jefe del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Sirio Libanés, CABA, Argentina.

Secretaría:

Dra. Gabriela Krochik. Médica, Facultad de Medicina (UBA); Especialista en Pediatría; Especialista en Nutrición Pediátrica; Docente adscripta, Facultad de Medicina (UBA), Cátedra de Pediatría; Subdirectora de la Carrera de Médico Especialista en Nutrición Pediátrica (UBA), Sede Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P Garrahan; Jefa de Clínica del Servicio de Nutrición del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, CABA, Argentina.

Integrantes:

Dr. Claudio González. Profesor Titular de Farmacología de las Universidades Austral y Favaloro, y del Instituto Universitario CEMIC; Profesor de Metodología de la Investigación y Bioestadística de la Universidad Católica; Coordinador de la Carrera de Médicos Especialistas en Farmacología de la UBA, CABA, Argentina.

Dr. Fabio Zambon. Médico especialista en Nutrición; Gerente de Economía de la Salud, Novo Nordisk Pharma Argentina; Jefe del Servicio Nutrición y Diabetes, Sanatorio de la Trinidad Mitre; Coordinador académico, Universidad ISALUD; Subdirector Centro Médico Medeos, CABA, Argentina.

Dra. Velia Lobbe. Médica Especialista en Nutrición; Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital de Gastroenterología Dr. C. Bonorino Udaondo; Profesora Titular de Fisiopatología II (Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación H. A. Barceló), CABA, Argentina.

Dra. Laura Pomares. Médica Clínica; Especialista en Nutrición (UBA), Especializada en Diabetología (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD); Médica de Planta del Servicio de Endocrinología y Diabetes del Hospital Juan Pablo II, Corrientes Capital, Coordinadora el Comité de Graduados en Diabetes de la SAD, Argentina.

Dra. Estrella Menéndez. Médica Especialista en Nutrición; Médica de planta del Servicio de Diabetes y Nutrición CEMIC, CABA, Argentina.

Dr. Luis Grosebacher. Jefe de la Sección Diabetes del Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Dra. Marianela Ackermann. Médica Especialista en Medicina Interna; Especialista en Nutrición; Magister en Diabetes; Docente e Investigadora de la Cátedra III de Medicina Interna de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE); Directora Asociada del Curso de Postgrado Obesidad Universidad Favaloro-Nutrinfo; Directora Asociada del Curso de Postgrado Nutrición Bariátrica (Sociedad Argentina de Nutrición, SAN), CABA, Argentina.

Dra. Graciela Fuente. Médica Especialista en Nutrición, Especializada en Diabetes; Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital Carlos Durand; encargada de enseñanza de la materia Nutrición, Unidad Docente Hospitalaria Durand, UBA; Asesora del Comité de Neuropatía Diabética, SAD, CABA, Argentina.

Dr. Pablo René Costanzo. Médico Especialista en Endocrinología; Investigador; Asistente en la Carrera de Investigador del Hospital Italiano; Especialista en Andrología acreditado por la Sociedad Argentina de Andrología; Jefe de Trabajos Prácticos del Departamento Académico de Medicina del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Propietaria:

Sociedad Argentina de Diabetes Asociación Civil

Domicilio Legal de la Revista:

Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74 (C1057AAU), CABA, Argentina

Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor: Exp. N° 5333129. Registro de la marca "Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes - Asociación Civil" N° de concesión 2.605.405 y N° de disposición 1.404/13, Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

La Revista de la SAD está indizada en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y en el Catálogo de Latindex, Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. Periodicidad: cuatrimestral.

ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Socio Gerente: Facundo Lugones. Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti. Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Av. Acoyte 25, 4° piso, ofic. E (C1405BFA), CABA, Argentina. Tel.: (011) 4903-1090/2210. E-mail: administracion@lugones.com.ar

www.lugoneseditorial.com.ar



Año 51 • Volumen 51 • N° 3 • Septiembre de 2017 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Imprenta: Gráfica Offset S.R.L. Domicilio: Santa Elena 328, CABA, Argentina

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro



**SOCIEDAD
ARGENTINA
DE DIABETES**
(ASOCIACIÓN CIVIL)

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente:

Dr. Victor Commendatore

Vicepresidente:

Dra. Graciela Fuente

Secretario:

Dr. Alejandro de Dios

Tesorero:

Dr. Guillermo Alzueta

Prosecretaria:

Dra. Miriam Tonietti

Vocales Titulares:

Dr. Martín Rodríguez

Dra. Adriana Roussos

Dr. Carlos Buso

Dr. Adrian Proietti

Vocales Suplentes:

Dra. Fabiana Vázquez

Dr. Gabriel Minuchin

Dr. Osvaldo Fretes

Revisores de Cuentas Titulares:

Dr. Isaac Sinay

Dr. Jorge Alvariñas

Revisor de Cuentas Suplente:

Dr. Guillermo Burlando

Sociedad Argentina de Diabetes

Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74, (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel./fax: (5411) 4816-2838/4815-1379. E-mail: sad@fibertel.com.ar. Sitio web: www.diabetes.org.ar

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 51 • Volumen 51 • N° 3 • Septiembre de 2017 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

TABLA DE CONTENIDOS

TABLE OF CONTENTS

| | |
|---|--|
| EDITORIAL | EDITORIAL |
| <ul style="list-style-type: none"> • Jornadas del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes. Actualización de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes 63 | <ul style="list-style-type: none"> • Scientific meeting of the Nephropathy Committee of the Argentine Society of Diabetes. Update of chronic renal disease in diabetic patients Committee of the Argentine Society of Diabetes 63 |
| JORNADAS | SCIENTIFIC MEETING |
| <ul style="list-style-type: none"> • Datos epidemiológicos. Distintos tipos de diabetes, enfermedad renal de nefropatías no diabéticas: glomerulopatía, obesidad y litiasis. Nefropatía diabética Bárbara Arinovich 64 • Fisiopatología de la enfermedad renal diabética Fabiana Vázquez 69 • Detección de la enfermedad renal por la diabetes Teresa Bensusán 72 • Enfermedad renal diabética: definición, diagnóstico, distintos estadios evolutivos, clasificación María Estela Canda 77 • Manejo del control glucémico: objetivos de tratamiento y métodos. Hemoglobina glicosilada A1C (HbA1c). Fructosamina. Automonitoreo glucémico. Glucosuria. Cetonuria Natalia Lueje 81 • Manejo de la albuminuria. Momento de derivación al nefrólogo María José Pomares 86 • Tratamiento no farmacológico en la enfermedad renal por diabetes Estrella Menéndez 90 • Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus para pacientes con enfermedad renal María Florencia Aranguren 94 • Hipoglucemias en pacientes con enfermedad renal crónica Gabriela Medek 100 • Enfermedad renal crónica, hiperparatiroidismo y vitamina D María Jimena Soutelo 103 • Dislipemia en pacientes con enfermedad renal diabética. Objetivos de tratamiento. Uso de hipolipemiantes Carlos Buso 108 • Enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal por diabetes Guillermo Dieuzeide 112 • Enfermedad renal diabética en pacientes pediátricos Valeria Hirschler 120 | <ul style="list-style-type: none"> • Epidemiological data. Different types of diabetes, non-diabetic renal disease: glomerulopathy, obesity and lithiasis. Diabetic nephropathy Bárbara Arinovich 64 • Physiopathology of diabetic kidney disease Fabiana Vázquez 69 • Detection of kidney disease caused by diabetes Teresa Bensusán 72 • Diabetic kidney disease: definition, diagnosis, different progressive stages, classification María Estela Canda 77 • Management of glycemia monitoring: objectives of treatment and methods. Glycosilated hemoglobin A1c (HbA1c). Fructosamine. Self-blood glucose monitoring. Glycosuria. Ketonuria Natalia Lueje 81 • Management of albuminuria. Moment of nephrology referral María José Pomares 86 • Non-pharmacological treatment in kidney disease caused by diabetes Estrella Menéndez 90 • Pharmacological treatment of diabetes mellitus in patients with kidney disease María Florencia Aranguren 94 • Hypoglycemia in patient with chronic kidney disease Gabriela Medek 100 • Chronic kidney disease, hyperparathyroidism and vitamin D María Jimena Soutelo 103 • Dyslipidemia in patients with diabetic kidney disease. Objectives of treatment. Use of lipid-lowering drugs Carlos Buso 108 • Cardiovascular disease in patient with kidney disease caused by diabetes Guillermo Dieuzeide 112 • Diabetic kidney disease in pediatric patients Valeria Hirschler 120 |

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

La Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes publica artículos originales de investigación clínica o experimental, presentaciones de casos, comunicaciones breves, actualizaciones, guías y consensos, entre otros, sobre temas relacionados con la salud de los pacientes con diabetes, con el fin de brindar información científicamente comprobable sobre esta patología y ramas afines, para la población médica. Todos los trabajos enviados a los Editores serán evaluados primero por el Comité Editor y luego por dos o más árbitros independientes o externos a la entidad editora de la Revista, a fin de ser aceptada o rechazada su publicación, de acuerdo al "Procedimiento de selección de trabajos" que figura más abajo. Las opiniones expresadas en los textos publicados corresponderán a sus autores y no necesariamente serán compartidas por los Editores. Las comunicaciones referidas a pedidos de publicación, suscripciones, correspondencia al Editor, recepción de libros, etc., deberán enviarse a los Editores de la Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes, Paraguay 1307 8° Ofic. 74 (C1057AAU), Buenos Aires, Argentina (tel./fax: 5411-4816-2838/ 4815-1379). E-mail: sad@fibertel.com.ar.

PRESENTACIÓN DE ORIGINALES. Los trabajos enviados a la revista serán aceptados para su publicación luego de su correspondiente evaluación por dos o más revisores independientes o externos. Los mismos deberán ser inéditos y en caso de que hayan sido presentados en Congresos u otras reuniones científicas o enviados para su consideración a otra revista, corresponderá mencionarlo. Los trabajos deberán presentarse escritos en tipografía Arial 12, a doble espacio, en hoja A4 con márgenes de por lo menos 25 mm. El trabajo, cuyas páginas estarán enumeradas en forma consecutiva comenzando por la portada, deberá ser acompañado de una carta de solicitud de publicación dirigida al Comité Editor. Cuando se reproduzca material previamente publicado o se presenten fotografías que puedan identificar a personas, se acompañarán de la debida autorización. El archivo se enviará por e-mail a: sad@fibertel.com.ar.

ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

1. Portada. En la portada deberá constar: **a)** el título del artículo, que deberá ser conciso e informativo; en español e inglés. **b)** nombre y apellido de cada autor, con su(s) rango(s) académico(s) y cargo(s) institucional(es). **c)** nombre del (los) Departamento(s) e Institución(es) donde el trabajo fue realizado. **d)** nombre, dirección, teléfono y fax del autor responsable. **e)** fecha de envío.

2. Resumen y palabras-clave. En la segunda página deberán figurar los resúmenes (*abstract*), en español y en inglés. En el resumen se mencionarán:

- Los objetivos del estudio o la investigación.
- Los procedimientos básicos: selección de sujetos experimentales o animales de laboratorio, métodos observacionales o analíticos.
- Los principales descubrimientos (si es posible, habrá que proporcionar datos específicos y su correspondiente significación estadística).
- Las primeras conclusiones.

Se deberán destacar los aspectos más novedosos e importantes del estudio o las observaciones. Los resúmenes no excederán las 250 palabras. A continuación del resumen habrá que proporcionar (e identificar como tales) entre 3 y 5 palabras-clave (*key words*), en español e inglés que ayudarán en la clasificación del artículo en un índice de referencia sistemático. Deberán utilizarse términos aceptados en la lista de los "Medical Subject Headings" (MeSH) de Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Se sugiere validar a las palabras clave por el índice de descriptores de Ciencias de la Salud coordinado por BIREME (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).

3. Texto propiamente dicho. El texto deberá dividirse en: introducción, métodos, resultados, discusión y conclusiones. Si se trata de artículos extensos, se podrán colocar subtítulos dentro de alguna de estas partes con el fin de organizar más claramente su contenido.

Introducción. Deberá figurar el objetivo del artículo y una síntesis de los resultados y conclusiones previas sobre el tema.

Métodos. Se describirán los criterios según los cuales se ha efectuado la selección de los sujetos de observación o experimentales. Se identificarán los métodos, las técnicas y los procedimientos previos utilizados con suficiente detalle como para que otros puedan reproducir los resultados. Se especificarán las referencias a los métodos ya establecidos y se darán referencias y descripciones breves cuando se trate de métodos que, a pesar de haber sido publicados, no resulten suficientemente conocidos. Habrá que describir los métodos nuevos o aquellos que hayan sufrido modificaciones importantes, aclarando por qué se los emplea y evaluando sus alcances. Deberán identificarse en forma precisa todas las drogas y sustancias químicas usadas, incluyendo: nombre genérico, dosis y vía de administración. Deberá incluirse la metodología estadística.

Resultados. Deberán presentarse siguiendo una secuencia lógica, tanto en el texto como en tablas e ilustraciones. Las tablas y los gráficos deberán estar titulados y con los contenidos detallados. El texto no deberá repetir datos que aparezcan en tablas e ilustraciones.

Discusión. Se destacarán los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se siguen de ellos. No se repetirán en detalle datos que hayan aparecido en la introducción, métodos o resultados. Se incluirán en la discusión los alcances y limitaciones de los descubrimientos realizados, indicando su interés para investigaciones futuras. Se establecerán nuevas hipótesis sólo cuando estén garantizadas. Será posible incluir aquellas recomendaciones que se consideren apropiadas.

Todas las mediciones hematológicas y de química clínica deberán comunicarse según lo establece el Sistema Internacional de Unidades. Deberán usarse solamente las abreviaturas estándares. El término completo deberá proceder al primer empleo de cada abreviatura, a menos que se trate de unidades estándar de medida.

4. Referencias. Deberán estar numeradas en forma consecutiva siguiendo el orden en que aparecen en el texto, las tablas y las leyendas. Las referencias se identificarán con números arábigos.

Se empleará la modalidad de los ejemplos que se ofrecen a continuación, basada en los diseños que se usan en el Index Medicus. Los nombres de publicaciones periódicas deberán abreviarse de acuerdo con lo que establece el Index Medicus.

El autor deberá confrontar todas las referencias con los documentos originales.

Ejemplos: **1)** Artículo de revista típico (se indicarán los autores, si hubiera más de tres, sólo se mencionarán los tres primeros y se agregará et al.): Goate AM, Haynes AR, Oweri MJ, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on chromosome 21. *Lancet* 1988; 1:352-5. **2)** Libro: Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment, 2nd Rev. Ed. London: S. Paul, 1986. **3)** Capítulo de libro: Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al (Editores). Harrison Principios de Medicina Interna. Vol 2. 18va Ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161. **4)** Trabajo presentado en un congreso o reunión académica: Rivarola JE, Llamblas M. La cirugía infantil en la Argentina. Actas del 1 Congreso Argentino de Cirugía Infantil, Buenos Aires, 22 nov 1960.

Para resolver casos particulares se consultarán los "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

5. Tablas. Las tablas se presentarán en hojas separadas y escritas a doble espacio, numeradas en forma consecutiva en el orden que determina la primera referencia dentro del texto; cada una deberá ir acompañada de un pequeño título. Cada columna tendrá un encabezamiento corto. El material explicativo irá en notas al pie. En las notas al pie, además, habrá que explicar las abreviaturas no convencionales que aparezcan en cada tabla.

6. Ilustraciones. Las figuras serán dibujos profesionales o fotografías. Las fotografías deberán ser nítidas y preferentemente en diapositiva original (en alta resolución, pegadas en el Word y enviadas por separado en formato JPG). Las letras, los números y los símbolos deberán ser claros y de tamaño suficiente como para que al reducirlos para su publicación, resulten legibles. Los títulos y las explicaciones detalladas irán en las leyendas de las ilustraciones y no sobre las ilustraciones mismas. Cada figura deberá llevar pegada en su reverso una etiqueta donde se indique su número, el nombre del autor y una flecha que señale la parte superior. Las fotomicrografías deberán tener marcadores de escala incluidos. Los símbolos, flechas o letras usados en las fotomicrografías tendrán que contrastar con el fondo. Las ilustraciones irán numeradas en orden consecutivo de acuerdo con el orden en que se las cita por primera vez en el texto. Si se trata de una fotografía que ya ha sido publicada, se agradecerá a la fuente original y se adjuntará un permiso escrito del poseedor del *copyright* autorizando la reproducción del material. Las leyendas para las ilustraciones deberán estar escritas a doble espacio, en página separada, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se usen símbolos, flechas, números o letras para señalar partes de las ilustraciones, habrá que identificarlos y explicarlos con claridad en la leyenda, así como aclarar la escala y el método de tinción en las fotomicrografías.

Envío de trabajos. El envío deberá realizarse en forma electrónica con la carta de solicitud al Comité Editor. Todo esto irá acompañado de una carta firmada por todos los coautores, en la que se incluirá: **a)** información acerca de si el trabajo ha sido previamente presentado en Congresos, Reuniones de Investigación, etc., o enviado para su consideración a otra revista. **b)** aclaración de que el trabajo ha sido leído y aprobado por todos los autores. **c)** nombre, dirección y número telefónico del autor responsable de comunicarse con los otros para la revisión de las pruebas.

Aspectos éticos-regulatorios. Tal como se establece en la Declaración de Helsinki (punto 23, <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>), todos los estudios de investigación médica en seres humanos, sin importar su carácter experimental u observacional, incluyendo la investigación del material humano y de información identificable, deberán presentarse para su consideración, comentario, consejo y aprobación al Comité de Ética pertinente antes de iniciar el estudio. En la presentación de casos clínicos se deberá solicitar el consentimiento informado para la publicación de información personal. Si se trata de un estudio relacionado con el uso de fármacos, dispositivos, insumos o cualquier otro elemento con valor económico o el estudio recibió algún tipo de subvención parcial o total de un tercero (Universidad, Fundación, industria farmacéutica u otro) en los últimos tres años deberá incluirse la carta correspondiente de conflicto de interés.

También se deberá presentar una carta de conflicto de interés en caso de haber recibido becas, honorarios de consultoría, disertación o entrenamiento de disertantes o de haber recibido apoyo no monetario como inscripción a congresos o viajes, libros, fotocopias, equipamiento, apoyo administrativo o cualquier otro elemento de soporte personal o institucional en los últimos tres años y tenga relación directa o indirecta con la potencial publicación. Estos requisitos son indispensables para comenzar el proceso de revisión de un artículo enviado a la Revista de la SAD. Los estudios realizados con animales de experimentación deberán contar con la aprobación del Comité de Bioética institucional correspondiente.

Procedimiento de selección. Todos los artículos presentados serán sometidos a una revisión preliminar en la que se determinará si el artículo se enmarca en los objetivos, la política editorial y las normas de la revista. Si el artículo es aceptado en la instancia de preevaluación, los autores serán notificados y se enviarán los originales a dos o más revisores externos y/o revisores *ad hoc* para su evaluación externa. Este envío se realizará con el resguardo de confidencialidad correspondiente, para lo cual tanto los evaluadores como los autores desconocerán sus respectivas identidades. Sobre la base de las opiniones emitidas por los revisores externos, los artículos podrán ser aceptados para su publicación, rechazados, o bien su publicación puede quedar supeditada al cumplimiento por parte de los autores de las modificaciones solicitadas por los evaluadores. Cuando se soliciten modificaciones, los autores deberán reevaluar sus trabajos y presentarlos en el plazo indicado para ser evaluados nuevamente.

Corrección de pruebas. En caso de que el trabajo sea aprobado, se remitirá nuevamente al autor para que ajuste el texto a las eventuales observaciones sugeridas. El autor devolverá el trabajo de acuerdo con las especificaciones de este reglamento, antes de los 10 días de su recepción. La Redacción se reserva el derecho de la corrección sintáctica y ortográfica de los trabajos.

JORNADAS DEL COMITÉ DE NEFROPATÍA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES. ACTUALIZACIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PACIENTES CON DIABETES

SCIENTIFIC MEETING OF THE NEPHROPATHY COMMITTEE OF THE ARGENTINE SOCIETY OF DIABETES. UPDATE OF CHRONIC RENAL DISEASE IN DIABETIC PATIENTS

El 29 de abril del corriente año se reunió el Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) en una jornada que surgió ante la necesidad de una actualización sobre la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 (DM1 y DM2), donde se abordaron los siguientes tópicos: fisiopatología, epidemiología, detección, definición, diagnóstico, estadios evolutivos, aspectos para el seguimiento, tratamiento farmacológico y no farmacológico de la diabetes, manejo de la dislipoproteinemias, de la hipertensión y de la osteopatía asociadas a la ERC.

Estos temas fueron desarrollados por los siguientes profesionales: Dra. Fabiana Dávila (Coordinadora del Comité), Dra. Yanina Castaño (Secretaria), Dra. Alicia Elbert (Asesora experta), Dr. Leonardo Cacciagiu (Asesor invitado), Dra. María Florencia Aranguren, Dra. Bárbara Arinovich, Dr. Carlos Buso, Dra. Teresa Bensusán, Dra. María Estela Canda, Dr. Guillermo Dieuzeide, Dra. Valeria Hirschler, Dra. Natalia Lueje, Dra. Gabriela Medek, Dra. Estrella Menéndez, Dra. María José Pomares, Dra. María Jimena Soutelo, Dra. Fabiana Vázquez.

Las principales conclusiones surgidas de este fructífero encuentro se resumen a continuación:

- La prevalencia de ERC aumenta con el envejecimiento de la población, el incremento de

los factores de riesgo como obesidad, enfermedad cardiovascular, hipertensión y diabetes.

- La diabetes es una causa frecuente para el desarrollo de ERC y estadios terminales de la misma. Aproximadamente del 20 al 40% de los pacientes con diabetes tienen enfermedad renal atribuida a la esta metabolopatía.

- La denominación de enfermedad renal diabética (ERD), que reemplaza a la de nefropatía diabética (ND) utilizada tradicionalmente, ha sido introducida por el cambio en la clasificación de la ERC independientemente de la causa y el amplio espectro de presentación de la ERC en pacientes con diabetes.

- Asimismo surgió la recomendación de reemplazar los términos de microalbuminuria y macroalbuminuria por el de albuminuria, en la que, según su magnitud, se distinguen distintos estadios.

- Las personas con ERD presentan alto riesgo de progresar a estadios avanzados de insuficiencia renal, con la morbimortalidad, sobre todo cardiovascular, que esto conlleva. De allí la importancia de lograr precozmente prevenir, identificar y tratar a estos pacientes.

Comité de Nefropatía
Sociedad Argentina de Diabetes

JORNADAS

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS. DISTINTOS TIPOS DE DIABETES, ENFERMEDAD RENAL DE NEFROPATÍAS NO DIABÉTICAS: GLOMERULOPATÍA, OBESIDAD Y LITIASIS. NEFROPATÍA DIABÉTICA

EPIDEMIOLOGICAL DATA. DIFFERENT TYPES OF DIABETES, NON-DIABETIC RENAL DISEASE: GLOMERULOPATHY, OBESITY AND LITHIASIS. DIABETIC NEPHROPATHY

Bárbara Arinovich

RESUMEN

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) es elevada y continúa aumentando a nivel mundial. La diabetes tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2) constituyen >85% de los pacientes con dicha enfermedad, mientras que del 1 al 3% presentan otros tipos de diabetes. La prevalencia de diabetes en Argentina es de 9,8%. La enfermedad renal por diabetes se presenta en el 20 al 40% de los pacientes, no siempre correlacionando con retinopatía diabética. Aproximadamente del 20 al 30% de los pacientes progresan a albuminuria después de 15 años de duración de la diabetes, pero menos de la mitad desarrollan nefropatía.

Palabras clave: diabetes, enfermedad renal diabética, prevalencia, incidencia, enfermedad glomerular, litiasis, enfermedad renal, obesidad.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (64-68)

ABSTRACT

The prevalence of diabetes mellitus (DM) is elevated and continues growing globally. Type 1 (DM1) and type 2 (DM2) diabetes represent >85% of the patients with such disease, whereas 1 to 3% have other types of diabetes. The prevalence of diabetes in Argentina is 9.8%. Kidney disease caused by diabetes appears in 20 to 40% of the patients, not necessarily associated with diabetic retinopathy. Approximately 20 to 30% of patients develop albuminuria after 15 years of diabetes duration, but less than half develop nephropathy.

Key words: diabetes, diabetic kidney disease, prevalence, incidence, glomerular disease, lithiasis, kidney disease, obesity.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (64-68)

Médica especialista en Medicina Interna y en Nutrición; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto de la autora: Bárbara Arinovich
E-mail: barinovich@intramed.net

Correspondencia: Agustín Álvarez 2040 (CP 1602) Florida, Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 6456-7615

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés

Diabetes mellitus

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) es alta y crece en todo el mundo, en parte asociada al incremento de la obesidad y a los malos hábitos en el estilo de vida. Entre los distintos tipos de diabetes, la diabetes tipo 1 (DM1) y 2 (DM2) son en la actualidad las de mayor prevalencia (>85%). La prematura morbilidad, mortalidad y la reducción en la expectativa de vida, así como también el elevado costo que

esta enfermedad acarrea, las transforman en un gran problema de salud pública.

Se estima que del 87 al 91% de las personas con diabetes tienen DM2, del 7 al 12% DM1 y del 1 al 3% otros tipos de diabetes¹.

La DM1 es menos común que la DM2 pero está aumentando en el mundo aproximadamente entre un 3 y un 4% cada año. Este incremento se observa más rápidamente en el grupo de 0-5 años de edad y se prevé

que la incidencia en este grupo se duplicará para el año 2020².

Entre 2002 y 2012 en Estados Unidos se realizó un estudio donde se identificaron 11.245 jóvenes con DM1 de 0 a 19 años y 2.846 con DM2 de 10 a 19 años. Esto determinó el aumento de las tasas de incidencia para DM1 en un 1,4% anual, siendo mayor en hispánicos que en no hispánicos (4,2% vs 1,2%), y para DM2 la incidencia de 7,1% anual, siendo en este caso menor en blancos no hispánicos que en negros, asiáticos, isleños del Pacífico y nativos americanos³.

La mayor prevalencia de DM2 es en aquellas poblaciones con mayor índice de obesidad. La diferencia de género es pequeña y es ligeramente mayor en hombres que en mujeres. La prevalencia se incrementa rápidamente con la edad en ambos sexos.

La incidencia anual en Europa es de aproximadamente 7/1.000 personas al año en la población occidental¹. Los datos del Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos demostraron que se cuadruplicaron los diagnósticos de diabetes de 5,5 millones de personas en 1980 a 21,1 millones en 2010. Este incremento se ve en espejo con el aumento de la prevalencia de obesidad, por lo cual hay un crecimiento proyectado de prevalencia de diabetes de 382 millones (8,3%) en 2013 a 592 millones (10,1%) en 2023. Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, sus siglas en inglés) un 8,8% de adultos entre las edades de 20-79 años se estima que tiene diabetes, de los cuales alrededor del 75% vive en países de ingresos medios y bajos. Si estas tendencias continúan, en 2040 uno de cada 10 adultos tendrá diabetes. El mayor aumento tendrá lugar en las regiones donde las economías están pasando de niveles de ingresos bajos a ingresos medios⁴.

El incremento de la obesidad infantil ha generado un aumento de DM2 en niños y adultos jóvenes, particularmente en aquellos grupos étnicos más susceptibles. La prevalencia de DM2 en jóvenes de entre 10 y 19 años en Estados Unidos es mayor en indoamerica-

nos, hispanos y negros jóvenes, en comparación con jóvenes blancos; este aumento va de 0,3/1.000 en 2001 a 0,46/1.000 en 2009⁵.

La prevalencia de diabetes en nuestro país es de 9,8%. La misma es mayor en mujeres, grupos etarios mayores, personas con menor nivel de ingresos/educación y con cobertura de salud del sector público. El Ministerio de Salud de la Nación realizó la Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles, en la cual se documentó que entre los encuestados mayores de 18 años, uno de cada 10 refirió tener diagnóstico de diabetes⁶.

Enfermedad glomerular

La mayoría de los trabajos describe la frecuencia encontrada en la histopatología de las diferentes biopsias realizadas en bases de datos. La frecuencia de estas enfermedades y su correlación demográfica no siempre son comparables porque no todos los países tienen un adecuado registro nacional de biopsias renales⁷.

La biopsia renal percutánea (BRP) es esencial en la práctica nefrológica para establecer un diagnóstico específico. Es difícil establecer con exactitud la frecuencia de las glomerulopatías porque sólo pueden diagnosticarse histopatológicamente y, por otra parte, muchos enfermos que cursan con una de ellas acuden en una etapa en la cual ya no están sujetos a realizarse la BRP⁸.

Las glomerulonefritis (GMN) primarias representan aproximadamente la mitad de los diagnósticos en biopsias renales. La nefropatía por depósito de inmunoglobulina A (GMN IgA) es la glomerulopatía más frecuente a nivel mundial, sobre todo en gente joven caucásica, y es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC), mientras que en afroamericanos es más rara, donde la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS) es la más común. Sin embargo, otros estudios demuestran evidencias de que la GSFS está en aumento y se reporta como la más común en Estados Unidos en todos los grupos étni-

cos, con una prevalencia en el año 2000 del 2,3% y un incremento al 4% en 2011. Otros autores reportan la nefropatía membranosa (NM) como la causa más frecuente de síndrome nefrótico del adulto (SNA)⁹. La GSFS es la GMN más común en chicos, adolescentes, adultos y adultos jóvenes, mientras que la membranosa (MN) predomina en ancianos. Sin embargo en países de Europa y Asia lo más frecuente es encontrar la GMN IgA⁹.

La forma secundaria más común de GMN es la nefritis lúpica, seguida por las GMN post-infecciosas que aún son sumamente elevadas en países subdesarrollados.

Si bien la enfermedad renal por diabetes se presenta en el 20-40% de los pacientes con DM, esta complicación microangiopática a veces correlaciona con la retinopatía diabética, por lo cual la biopsia renal en estos casos no suele ser necesaria. Aún así es la causa secundaria más común de síndrome nefrótico que conduce a la biopsia renal⁸.

Enfermedad renal asociada a obesidad

La ERC afecta a más del 10% de la población mundial y su prevalencia crece por el envejecimiento de la población, los cambios en el estilo de vida y en paralelo al incremento en la prevalencia de la obesidad, y alcanza un 23% de aumento de riesgo de ERC en pacientes obesos. Los individuos obesos tienen mayor riesgo de desarrollar ERC y presentan más frecuentemente glomerulopatías, nefrolitiasis y peor sobrevida a los tratamientos de sustitución renales. A su vez el tejido adiposo es una importante fuente de factores inflamatorios e inmunomoduladores que contribuyen al desarrollo de insulinoresistencia y sus efectos adversos consecuentes¹⁰.

En muchos países se ha detectado que la prevalencia de pacientes obesos en diálisis se ha duplicado en los últimos años.

En 1974 Weisinger reportó por primera vez una asociación entre obesidad y síndrome nefrótico que remite con la pérdida de peso y reaparece cuando el individuo gana peso nuevamente. La histopatología muestra una

glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática. El término obesidad relacionada a glomerulopatía (ORG) se usa actualmente para describir esta enfermedad.

En Estados Unidos el incremento en la incidencia de ORG fue de un 0,2% entre 1986-1990 a un 2% entre 1996-2000. También se observó que los pacientes con un IMC > 30 kg/m² tenían tres veces más riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica que aquellos con un IMC normal¹¹.

Existen marcadas diferencias de género y étnicas en relación al IMC y la incidencia y prevalencia de ERC. En un estudio realizado en el norte de California se siguieron 320.252 adultos entre 1964 y 1985, y se compararon personas con peso normal (IMC, 18,5 a 24,9 kg/m²), sobrepeso (IMC, 25,0 a 29,9 kg/m²) y distintos grados de obesidad, obesidad grado I (IMC, 30,0 a 34,9 kg/m²), obesidad grado II (IMC, 35,0 a 39,9 kg/m²) y obesidad mórbida (IMC de 40 kg/m²); el riesgo relativo ajustado de ERC fue 1,8; 3,57; 6,12 y 7,07 respectivamente¹².

Litiasis

El riesgo de desarrollar litiasis renal en adultos es más elevado en el hemisferio occidental (5-9% en Europa, 12% en Canadá y 13-15% en Estados Unidos) que en el hemisferio oriental (1-5%), aunque en algunos países como Arabia Saudita el riesgo se incrementa hasta un 20%¹⁵. Esto se debe a que la incidencia depende de factores geográficos, distribución racial, dieta más alta en proteínas y sodio, además de factores socioeconómicos. La obesidad y la ganancia de peso también se asocian con un incremento del riesgo en la presencia de litiasis renal y este aumento del riesgo es mayor en las mujeres¹³.

Los cálculos más frecuentes de encontrar son los de oxalato de calcio entre un 60-90%, seguido de fosfato de calcio entre un 10-20%, estruvita entre un 1-14%, ácido úrico entre un 5-10%, cistina entre un 1-5% y mixtos en un 4%.

Los cálculos renales se presentan más frecuentemente en personas con DM^{14,15}. Un subestudio del *National Health and Nutrition*

Examination Survey (NHANES) demostró que el aumento de prevalencia de litiasis renal en diabéticos se relacionaba directamente con el mal control de la diabetes y el uso de insulina¹⁴.

Enfermedad renal diabética

La diabetes es la causa más común de ERC y de insuficiencia renal terminal (IRT) en el mundo. Entre el 20-40% de los pacientes diabéticos tipo 1 y 2 presentan ERD; su incidencia como causa de estadio final de enfermedad renal incrementa cada año⁸.

La incidencia total de ERD luego de 20 años de diabetes varía entre un 4 -17% y luego de 30 años es de aproximadamente el 16%. Un paciente que presenta 20 a 25 años de diabetes sin signos de ERD tiene muy bajas posibilidades de desarrollar esta complicación. Entre los pacientes con DM1 con ERC, el 75% llega a un estadio de IRT luego de 20 años de iniciada la enfermedad, mientras que de los DM2 sólo el 20% llega a este estadio; esto se debe a que los pacientes con DM2 fallecen antes por eventos cardiovasculares. Si bien la proporción de pacientes con DM2 que alcanza esta etapa es menor que los pacientes con DM1, la prevalencia mayor de personas con DM2 genera que estos últimos representen más de la mitad de los pacientes en diálisis¹⁶.

La incidencia de ERD en pacientes con DM1 está decreciendo debido al diagnóstico más temprano de la enfermedad renal, a mejores controles de glucemia, hipertensión y lípidos¹⁷.

Si bien los datos muestran que la IRT representa el 28,3%, en el sistema de datos renales de Estados Unidos la diabetes representa aproximadamente el 45% de los pacientes con IRT en terapias de reemplazo. Mientras que la tasa de incidencia de enfermedad renal es mayor para los >75 años en la población general, la tasa en diabetes es sustancialmente mayor para las edades de 65 a 74 años, sobre todo en personas de raza blanca, negra e hispanos. En la raza negra, la incidencia es mayor para todos los grupos etarios¹⁸.

Entre el 20 y el 30% de los pacientes progresan a albuminuria después de 15 años

de duración de la diabetes y menos de la mitad desarrolla nefropatía. En el *European Diabetes Prospective Complications Study Group* (EURODIAB) se reportó una ocurrencia de microalbuminuria en DM1 y DM2 del 12,6 y 33% respectivamente luego de 7,3 años de diagnóstico de diabetes. Según el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) la incidencia de microalbuminuria en pacientes con DM2 en el Reino Unido fue del 2% por año y la prevalencia del 25% en 10 años luego del diagnóstico. La proteinuria se observó más frecuentemente en pacientes DM1 entre 15 y 40% usualmente después de 15 a 20 años de duración de enfermedad, sin embargo en DM2 la prevalencia varió entre un 5 y 20%. Hay un grupo importante de pacientes que presenta estadios iniciales de la enfermedad renal con aumento de filtrado glomerular (FG) sin albuminuria y permanece en este estadio sin progresar, así como también se reportó en la cohorte de diabéticos tipo 1 de la Clínica Joslin que un tercio de pacientes presentó disminución del FG sin progresión de la albuminuria y ocasionalmente algunos pacientes permanecieron normoalbuminúricos. Un 58% de diabéticos con albuminuria persistente retrogradó a normoalbuminúricos durante seis años sin uso de medicación¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine* (Abingdon, England: UK Ed). 2014; 42(12): 698-702.
2. Gale EAM. Epidemiology of diabetes mellitus (internet) 2014; 24 Diapedia 11040851147 Rev N° 26.
3. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med* 2017; 376(15):1419-29.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 7° Ed. 2015; IDF.
5. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014; 311(17):1778-86.
6. Ministerio de Salud de la Nación, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. Primera Edición. Buenos Aires. 2015.
7. Chávez-Valencia V, Orizaga de La Cruz C, Becerra-Fuentes JG. Epidemiología de la enfermedad glomerular en adultos. *Gaceta Médica de México* 2014; 150:403-8.

8. McQuarrie EP, Mackinnon B, Stewart GA. Membranous nephropathy remains the commonest primary cause of nephrotic syndrome in a northern European Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(3): 1009-10.
9. Pesce F, Schena FP. Worldwide distribution of glomerular diseases: the role of renal biopsy registries. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(2): 334-336.
10. Hunley TE, Ma LJ, Kon V. Scope and mechanisms of obesity-related renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010 May; 19(3): 227-234.
11. Câmara NO, Iseki K, Kramer H. Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(3): 181-190.
12. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144(1): 21-8.
13. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293(4):455-62.
14. Weinberg AE, Patel CJ, Chertow GM. Diabetic severity and risk of kidney stone disease. *Eur Urol* 2014; 65: 242-247.
15. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005; 68(3): 1230-5.
16. Satirapoj B, Adler SG. Prevalence and management of diabetic nephropathy in western countries. *Kidney Dis* 2015; 1(1): 61-70.
17. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, et al. Diabetic kidney disease: worldwide difference of prevalence and risk factors. *J Nephroarmacol* 2016; 5(1):49-56.
18. USRDS Annual data report, 2016. Vol 2. ESRD in the United States. Cap: Incidence, prevalence, patient characteristics, and treatment modalities, 261-299.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

PHYSIOPATHOLOGY OF DIABETIC KIDNEY DISEASE

Fabiana Vázquez

RESUMEN

La enfermedad renal por diabetes es una complicación microvascular en la cual se producen, a nivel renal, cambios hemodinámicos, metabólicos, estrés oxidativo y aumento de la inflamación. Esto determina un aumento de la matriz extracelular mesangial, engrosamiento de la membrana basal, pérdida de pies podocitarios y disrupción de células tubulares con fibrosis y proteinuria. El aumento de la expresión de los receptores SGLT-1 y SGLT-2, con la consecuente y marcada reducción de la oferta de Na⁺ a la mácula densa, se interpreta erróneamente como una reducción del volumen plasmático por el aparato yuxtglomerular a través del "feedback túbulo-glomerular", lo que genera vasodilatación de la arteriola aferente y consecuente aumento de la presión intraglomerular. Esto modifica el concepto clásico glomerular y se interpreta que podría haber una lesión inicial a nivel tubular.

Palabras clave: enfermedad renal por diabetes, hiperglucemia, podocitos, SGLT-1, SGLT-2, "feedback túbulo-glomerular", aumento de la presión intraglomerular.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (69-71)

ABSTRACT

Kidney disease caused by diabetes is a microvascular complication in which hemodynamic, metabolic changes, oxidative stress and inflammation increase occur in the kidneys. This determines an increase of the mesangial extracellular matrix, basement membrane thickness, loss of podocyte foot and tubular cells disruption with fibrosis and proteinuria. The increase of receptors SGLT-1 and SGLT-2 expression, with the resulting and marked reduction of Na⁺ offer to the macula densa is wrongly construed as a reduction of plasmatic volume by the yuxta-glomerular complex through the "tubuloglomerular feedback," generating vasodilation of the afferent arterioles and the resulting increase in intraglomerular pressure. This changes the classical glomerular concept, interpreting that there may be an initial lesion at the tubular level.

Key words: kidney disease caused by diabetes, hyperglycemia, podocytes, SGLT-1, SGLT-2, "tubuloglomerular feedback," increase of intraglomerular pressure.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (69-71)

Médica especialista en Nutrición, especializada en diabetes; Servicio de Endocrinología del Hospital Británico, sede Vicente López; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto de la autora: Fabiana Vázquez
E-mail: fabianavazquez95@yahoo.com.ar

Correspondencia: Av. Santa Fe 2926, 11° piso, depto. D, (C1425BGR), CABA, Argentina

Tel: (011) 5760-6582

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de interés: Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Servier, Lilly

Enfermedad renal diabética

La enfermedad renal por diabetes es una complicación microvascular en la cual se produce alteración y a veces daño irreversible de varios tipos celulares del riñón (cambios hemodinámicos/metabólicos, estrés oxidativo y aumento de inflamación)¹.

La hiperglucemia genera:

- Aparición de productos avanzados de glicosilación (AGES, sus siglas en inglés), los cuales se unen al colágeno vascular, modifi-

can su función y estimulan la enzima proteína quinasa C (PKC, sus siglas en inglés), la cual tiene un rol importante en la proliferación, diferenciación celular y apoptosis, además del estímulo de la producción de endotelina fundamental en la génesis del engrosamiento de la membrana basal¹.

- Estímulo de la enzima aldosa reductasa, responsable de la degradación de glucosa a sorbitol que favorece la expansión de la matriz mesangial¹.

- Sobreexpresión de distintos componentes del sistema renina angiotensina (SRA). La angiotensina II tiene a su vez un efecto negativo sobre la secreción de insulina por la célula β , con capacidad de disminuir la sensibilidad a la insulina de tejidos periféricos, especialmente músculo esquelético y células adiposas².

- Aumento del infiltrado glomerular por monocitos y macrófagos e infiltrado tubular por células mononucleares. Los macrófagos activados secretan productos citotóxicos, incluyendo especies reactivas de oxígeno (ROS, sus siglas en inglés) y enzimas proteolíticas, además de factores proinflamatorios como TNF α , interferón γ , interleuquinas y TGF β (factor de crecimiento transformante beta). Las células mesangiales expuestas a macrófagos activados aumentan la expresión de componentes de la matriz extracelular y de sustancias que inhiben a las metaloproteinasas e impiden la degradación de la matriz generada en exceso. Las células mesangiales cultivadas en hiperglucemia demuestran un aumento de la producción de fibronectina. A nivel de los podocitos, el cultivo junto con macrófagos activados genera contracción celular, desorganización de microfilamentos de actina y pérdida de pies podocitarios³.

- Aumento de la expresión de moléculas de adhesión ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular) por el aumento de ROS y TNF α que facilita que pueda ampliarse el proceso inflamatorio, con mayor reclutamiento de macrófagos y un cambio del fenotipo de los mismos en macrófagos de tipo 1, los cuales secretan más sustancias proinflamatorias que los de tipo 2³.

El conjunto de estas alteraciones genera cambios histológicos que conllevan a un marcado aumento de la producción de la matriz a nivel mesangial por el exceso de producción de fibronectina, colágeno tipo IV, laminina, inhibidores tisulares de metaloproteinasas, entre otros. Este desbalance de sustancias conduce al aumento de la matriz, con expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG), hialinización y obstrucción arteriolar, lo cual resulta en un aumento de la permeabilidad glomerular^{1,3}.

El acúmulo de matriz extracelular es la lesión que genera, como se refirió anteriormente, daño glomerular con aumento del volumen mesangial y engrosamiento de la MBG. La persistencia de esta situación conlleva, en estadios avanzados, a la esclerosis glomerular progresiva, la cual se presenta con un patrón nodular característico de Kimmestiel-Wilson en aproximadamente el 50% de los pacientes¹.

Histológicamente puede observarse separación de los podocitos por pérdida de los pies podocitarios⁴. Los podocitos son los responsables de la función de "barrera" en la filtración glomerular y su alteración se traduce clínicamente como proteinuria. Una de las principales causas de la pérdida de los mismos es la disminución de la capacidad de autofagia, proceso patológico que también explica la disrupción del túbulo renal. Tanto en ratas como en estudios *in vitro* se describe mayor fragmentación de mitocondrias y disminución de la capacidad de autofagia, realizándose de forma ineficiente el "control de calidad" mitocondrial y de otras organelas, con acúmulo intracelular de organelas disfuncionales, aumento de la expresión de ROS y mayor apoptosis, y pérdida consecuente de podocitos y células tubulares que conlleva a proteinuria masiva⁵.

La absorción activa de glucosa y el filtrado glomerular constituyen un paso fundamental mediado por los cotransportadores de Na⁺/glucosa (SGLT). La glucosa filtra libremente en el glomérulo y luego es reabsorbida en su totalidad en la porción proximal del túbulo (TP), casi en su totalidad a través de los SGLT-2, y un mínimo porcentaje restante a través de los SGLT-1. En diabetes existe una sobreexpresión de los SGLT-2 y se genera mayor reabsorción de Na⁺ y glucosa con marcada reducción de la oferta de Na⁺ a la mácula densa. Esta situación se interpreta erróneamente como una reducción del volumen plasmático por el aparato yuxtglomerular y se genera a través del "feedback túbulo-glomerular" vasodilatación de la arteriola aferente y consecuente aumento de la presión intraglomerular^{6,7} (Figura 1).

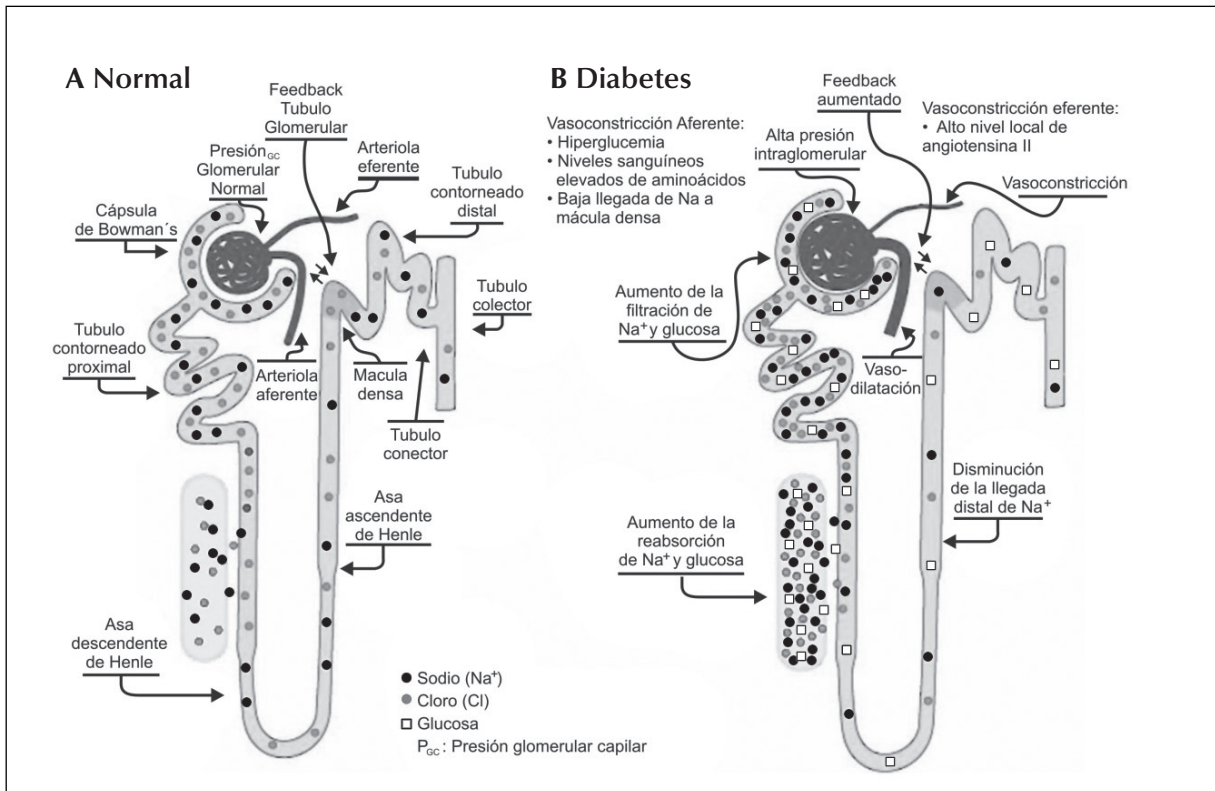


Figura 1: Alteraciones estructurales y funcionales tubuloglomerulares en diabetes. Adaptado de: Tuttle K. Back to the future: glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney. *Diabetes* 2017; 66: 14-16.

Esto modifica el concepto clásico de que la lesión inicial, el aumento de la presión intraglomerular es generada sólo por alteración glomerular y se interpreta, entonces, que podría tratarse inicialmente de alteración a nivel tubular.

En resumen: la hiperglucemia determina aumento de AGES, ROS y activación de macrófagos/monocitos que conducen al incremento de la matriz extracelular mesangial, engrosamiento de la membrana basal, pérdida de pies podocitarios y disrupción de células tubulares. Todo esto provoca fibrosis y proteinuria, además de un aumento de expresión de angiotensina II y de SGLT-1 y SGLT-2. Esta situación genera una alteración de la hemodinámica glomerular con el consecuente aumento de la presión de filtrado y daño glomerular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shahbazian H, Rezaii I. Diabetic kidney disease: review of the current knowledge. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(2): 73-80.
2. Van der Zijl NJ, Moors CC, Goossens GH, et al. Does interference with the renin-angiotensin system protect against diabetes? Evidence and mechanisms. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(7): 586-95.
3. Barutta F, Bruno G, Grimaldi S, et al. Inflammation in diabetic nephropathy: moving toward clinical biomarkers and targets for treatment. *Endocrine* 2015; 48(3):730-42.
4. Tagawa A, Yasuda M, Kume S, et al. Impaired podocyte autophagy exacerbates proteinuria in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2016; 65(3):755-67.
5. Zhan M, Usman IM, Sun L, et al. Disruption of renal tubular mitochondrial quality control by myo-inositol oxygenase in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(6): 1304-21.
6. Tuttle K. Back to the future: glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney. *Diabetes* 2017; 66: 14-16.
7. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016; 134(10):752-72.

JORNADAS

DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL POR DIABETES

DETECTION OF KIDNEY DISEASE CAUSED BY DIABETES

Teresa Bensusán

RESUMEN

La identificación y el monitoreo de la enfermedad renal por diabetes (ERD) en estadio de insuficiencia requieren de la evaluación de la función renal determinada por una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) <60 ml/min/1,73 m² y daño renal determinado por la presencia de una excreción urinaria de albúmina (EUA) o albuminuria >30 mg/gramo de creatinuria. La modificación de la nomenclatura anterior de "microalbuminuria" y "macroalbuminuria" hacia albuminuria, con su correspondiente categorización, ha sido estipulada según normas. Debe realizarse anualmente la EUA en diabetes tipo 1 con ≥ 5 años de evolución y en diabetes tipo 2 desde el momento del diagnóstico y el valor de creatinina sérica (CrS) al menos una vez al año en todos los adultos con diabetes, sin tener en cuenta el nivel de EUA.

Palabras clave: tasa de filtrado glomerular estimada, albuminuria, índice albuminuria/creatininuria.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (72-76)

ABSTRACT

The identification and monitoring of kidney disease caused by diabetes (DKD) at insufficiency stage, require the assessment of kidney function determined by an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 ml/min/1.73 m² and kidney damage determined by the presence of urinary albumin excretion (UAE) or albuminuria >30 mg/gr of creatinuria. The modification of previous nomenclature of "microalbuminuria and macroalbuminuria" towards albuminuria, with the corresponding classification, has been set according to rules. The UAE should be performed annually for type 1 diabetes with ≥ 5 years of pregression and for type 2 diabetes from the moment of diagnosis and the value of serum creatinine (SCr) at least once a year in all adults with diabetes, regardless of the level of UAE.

Key words: estimated glomerular filtration rate, albuminuria, albuminuria/creatininuria rate.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (72-76)

Médica especialista en Clínica Médica y en Diabetes; Centro Médico Privado Morón, Prov. de Bs. As.; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, Argentina

Contacto de la autora: Teresa Bensusán
E-mail: teresabensusan@infoviva.com.ar

Correspondencia: República Oriental del Uruguay 387, Morón. Prov. de Bs. As., Argentina

Tel: (011) 4629-2310

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés

Enfermedad renal por diabetes

La identificación y el monitoreo de la enfermedad renal por diabetes (ERD) en estadio de insuficiencia requieren la evaluación de la función renal, usualmente determinada por una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) <60 ml/min/1,73 m² y la presencia de daño renal (por diabetes), generalmente estimada por la presencia de una excreción urinaria de albúmina (EUA) o albuminuria >30 mg/gramo de creatinuria¹.

Tasa de filtrado glomerular estimada

Los actuales métodos "gold standard o de precisión" para la determinación de la TFG son los *clearance* de: INULINA, Tc DTPA99, CrEDTA51, del Iodotalamato I125, del Hipuran I131, del Iohexol no radiactivo. Sin embargo estos estudios no son posibles en la práctica diaria de rutina dados su costo y complejidad; los métodos radioactivos no son utilizables en Pediatría².

El marcador más usado para calcular la

TFG es la creatinina sérica (CrS) pero su sensibilidad es pobre en estadios tempranos de la enfermedad renal y puede detectarse su incremento sérico cuando la TFG ya ha declinado de forma significativa. Además su valor está influenciado por múltiples variables como se muestra en la Tabla 1³.

| Causas de error | Ejemplos |
|--|--|
| Situaciones de inestabilidad | Injuria renal aguda |
| Situaciones estables que pueden afectar la generación de creatinina sérica | <ul style="list-style-type: none"> • Etnia/raza • Masa muscular extremadamente alta o baja (IMC <19 Kg/m² o >35 Kg/m²) • Dieta y estado nutricional: dietas hiperproteicas, con alta ingesta de carne, suplementos de creatina, vegetarianas puras • Enfermedad con pérdida de masa muscular, amputaciones |
| Factores que afectan la secreción tubular de creatinina | Disminución por la inhibición por drogas: cimetidina, fenofibrato, trimetoprima |
| Factores que afectan la eliminación extrarrenal de creatinina | Diálisis, disminución por inhibición de la creatinquinasa gastrointestinal por antibióticos, aumento por eliminación de grandes volúmenes de líquido extracelular |
| Hiperfiltración | Errores mayores en la medición de la CrS y TFGe |
| Interferencias de laboratorio con el dosaje de CrS | Interferencias espectrales (por ejemplo bilirrubina, algunas drogas) o interferencias químicas (bilirrubina, cetonas, drogas, glucosa, etc.) |

Tabla 1: Causas de error en la TFGe usando creatinina sérica. Guías KDIGO³.

Las guías *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) sugieren que la evaluación de la TFGe se realice mediante:

1. La determinación de la CrS a través de un método específico con trazabilidad adecuada a los estándares internacionales de referencia y con la mínima desviación respecto del método de referencia, que en este caso es la espectrometría de masa por dilución isotópica (sigla en español: DI-EM, sigla en inglés: IDMS)³ (Cuadro 1). El cálculo de la TFGe se realiza a través de una ecuación matemática³. Los autores de las guías KDIGO

revisaron distintas ecuaciones matemáticas y sólo consideraron aquellas que se desarrollaron con métodos que fueran trazables con métodos de referencia y estudios poblacionales, en los cuales la CrS fuera medida usando métodos trazables a IDMS. Las ecuaciones se efectuaron teniendo en cuenta la tasa de generación de CrS, su reabsorción tubular, su secreción tubular y su eliminación extrarrenal³ (Cuadro 2). Para facilitar el cálculo de la TFGe creat a través de las ecuaciones MDRD, MDRD IDMS o CKD-EPI creat pueden utilizarse calculadoras disponibles en Internet. Los datos que se necesitan son: CrS teniendo en cuenta si se determinó con un método trazable o no a IDMS (Cuadro 1), edad, sexo y raza/etnia del paciente. Puede accederse a ellas a través de la página web de la Sociedad Argentina de Nefrología: <http://san.org.ar/2015/calculadoras.php> o a través de la página de la *National Kidney Foundation* (NKF): www.kidney.org. También hay varias aplicaciones (*app*) disponibles para telefonía celular.

Las ecuaciones para calcular la TFGe creat no deben utilizarse en: <18 ó >70 años, embarazo, pacientes con enfermedades consuntivas como tuberculosis, SIDA, cáncer, etc., pacientes internados en estado crítico, IMC extremos (≥40 ó ≤18) pacientes amputados, pacientes en recuperación de una enfermedad renal obstructiva ni en donantes de órganos. En estos casos debe usarse el *clearance* de creatinina medido con creatininas estandarizadas al método IDMS⁴.

En conclusión: ya no se solicita de rutina el *clearance* de creatinina medido con recolección de orina de 24 hs para detección y seguimiento de la ERD dada su imprecisión, especialmente por errores en la recolección.

En situaciones específicas, en las que no alcanza la evaluación de la función renal sólo con la TFGe creat, pueden requerirse test adicionales para confirmar la TFGe, como en pacientes con TFGe creat entre 45 y 59 ml/min/1,73 m² sin otros marcadores de daño renal si la medición de la CrS es menos precisa, en pacientes que necesiten tratamientos que puedan pro-

vocar toxicidad renal elevada o en la elección de un riñón donante para trasplante. Las guías KDIGO sugieren la determinación de otro marcador, como la cistatina C, realizando la FGe a través de una ecuación, preferentemente la fórmula CKD-EPI cistatina³.

La cistatina C (CisC) es una proteína plasmática endógena de 13.3 KDa sintetizada por todas las células nucleadas del organismo que se filtra libremente a través del glomérulo renal, la cual es reabsorbida y catabolizada pero no secretada por las células tubulares proximales. Por lo tanto, su concentración sérica depende casi exclusivamente de la TFG, sin estar influenciada por la masa muscular, sexo, edad ni estado nutricional, a diferencia de la CrS. Puede medirse la TFGcist disponiendo de la cistatina C sérica, pero se ha demostrado mayor precisión en la determinación de la TFGcist si se usa una ecuación que considera ambas: creatinina y cistatina C séricas simultáneamente (TFGcist-crea) a través de la ecuación CPD-EPIcreat/cist vs cada marcador solo³. Las ecuaciones para estas determinaciones también se encuentran en calculadoras en la *web*. La Tabla 2 muestra los estadios de la enfermedad renal crónica según TFGcist³.

| Categoría | Ejemplos | TFGe (ml/min/1,73 m ²) |
|-----------|---|------------------------------------|
| 1 | Daño renal con TFGcist normal o incrementada | ≥90 |
| 2 | Daño renal con TFGcist ligeramente disminuida | 60-89 |
| 3a | TFGcist leve a moderadamente disminuida | 45-59 |
| 3b | TFGcist moderada a severamente disminuida | 30-44 |
| 4 | TFGcist severamente disminuida | 15-29 |
| 5 | Fallo renal | <15 ó diálisis |

Tabla 2: Estadios de la enfermedad renal crónica según TFGcist. Guías KDIGO³.

Para la *International Organization of Standardization* (ISO) la **trazabilidad** es la propiedad que dispone el resultado de un valor standard, que puede vincularse con referencias específicas mediante una serie continuada de comparaciones (www.iso.org). Es decir que una determinación (en este caso de laboratorio) pueda ser comparable con un método standard internacional determinado independientemente del país o institución en la que se realice. Para que esto sea posible se necesita un sistema de mediciones trazable. Para la CrS el método standard a comparar es la espectrometría de masa por dilución isotópica (DI-EM o IDMS).

Métodos para determinar creatinina sérica^{3,7}

| | | |
|----------------|---|--|
| Colorimétricos | Jaffé cinético no compensado (no trazable a IDMS) | Menos precisos; las guías KDIGO los desaconsejan |
| | Jaffé punto final | |
| | Jaffé cinético compensado o adaptado (trazable a IDMS) | |
| Enzimáticos | Mediante sarcosina | Más precisos, menos interferencias, más costosos |
| | Mediante creatinina-amidohidrolasa | |

¿Cómo saber si la determinación de creatinina que aporta el paciente con sus análisis clínicos es trazable o no a IDMS?
El laboratorio que informa la creatinina debe aclarar el método utilizado, indicando si es trazable o no al método de referencia IDMS. En caso que este dato no esté informado habría que comunicarse con el laboratorio ya que de ello dependerá la fórmula a utilizar para el cálculo de la TFGcist.

Cuadro 1: Determinación de la creatinina sérica y trazabilidad.

La clásica ecuación de **COCKCROFT GAULT** ($CrS = \frac{140 - edad}{72} \times peso \times 0,85$ (si es mujer) **ha sido desaconsejada y ya abandonada** dado que la misma fue desarrollada utilizando CrS no trazable con métodos estandarizados.

Las únicas ecuaciones que se desarrollaron utilizando CrS determinada con métodos trazables de referencia internacional (IDMS) son:

- **MDRD IDMS (2005)** (*Modification of Diet in Renal Disease*)
 $TFGe \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (Cr)^{-1,154} \times (edad)^{2,03} \times (0,742 \text{ mujer}) \times (1,212 \text{ raza negra})$

- **CPD-EPI creatinina (2009)** (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) y sus modificaciones. Son consideradas las más precisas y las guías KDIGO 2012 y ADA 2017 las recomiendan

$TFGe \text{ ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(SCr/k, 1)^a \times \max(SCr/k, 1)^{1,2090} \times 0,993^{edad} \times [1,018 \text{ si mujer}] \times [1,159 \text{ raza negra}]$

En la **República Argentina** coexisten determinaciones de la CrS por métodos trazables a IDMS y por métodos no trazables. En caso que deba determinarse la TFGcist con una **creatinina que no fue medida con un método trazable a IDMS** puede utilizarse la ecuación:

- **MDRD (1999)** recomendada por el *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP):

$TFGe \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (Cr)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ mujer}) \times (1,212 \text{ raza negra})$

Las ecuaciones MDRD y MDRD IDMS subestiman la TFG a valores $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y sólo están validadas para pacientes con **insuficiencia renal** (a bajos niveles de CrS subestiman la TFGcist).

Cuadro 2: Ecuaciones matemáticas para calcular TFGcist. Guías KDIGO 2012³.

Albuminuria

La determinación de la EUA para su rastreo en pacientes con DM puede realizarse fácilmente con una muestra simple de orina al azar (preferentemente la primera micción de la mañana) a través del índice albuminuria/creatininuria (IA/C) expresado en mg albuminuria/gramo creatininuria. La medición de la albuminuria por recolección de la orina de 24 hs es más dificultosa y agrega poco en la predicción o certeza. Por otro lado la medición de la albuminuria sola (ya sea por inmunoensayo o a través de tiras reactivas específicas) sin la medición simultánea de la creatininuria es menos costosa, pero susceptible de falsos positivos³.

Evaluación inicial de la albuminuria

Las guías KDIGO sugieren el siguiente orden de preferencia para el test inicial:

1° Índice albuminuria/creatininuria (IA/C).

2° Índice proteinuria/creatininuria (IP/C).

3° Tiras reactivas para proteínas totales con lectura automatizada.

4° Tiras reactivas para proteínas totales con lectura manual.

Si la medición con tiras es positiva, se la debe cuantificar y expresar con el IA/C o el IP/C. Si se sospecha que la proteinuria no es albuminúrica, deben descartarse otras proteínas como: α 1-microglobulina, proteínas monoclonales de cadenas pesadas o livianas (como Bence Jones), etc.³.

Si bien la EUA es "fuerte" como biomarcador para la ERD y la enfermedad cardiovascular (ECV), tiene considerables limitaciones (Tabla 3) por lo que se recomienda para la estratificación de la ERD que sean positivas dos de tres muestras EUA recolectadas dentro de un período de tres a seis meses para determinar si la misma está elevada^{1,3,5}.

La *American Diabetes Association* (ADA), la *American Society of Nephrology* (ASN) y la NKF así como las guías KDIGO sugieren modificar la nomenclatura y evitar referir los términos "microalbuminuria" y "macroalbuminuria" ya que no reflejan la naturaleza continua de la asociación de la albuminuria hacia

la enfermedad renal terminal, ni el riesgo de ECV comenzando desde una EUA normal^{1,3}. La Tabla 4 muestra la relación entre categorías de albuminuria y proteinuria.

| Uso como biomarcador | Limitaciones mayores |
|---|---|
| En enfermedad renal por DM: <ul style="list-style-type: none"> • Altos niveles de albuminuria se asocian con una declinación más rápida de la TFGe • Puede haber discordancia entre la disminución de la albuminuria por eventos clínicos y el uso de fármacos | No es sensible La mitad de los pacientes sin albuminuria elevada tiene una TFGe disminuida |
| En enfermedad cardiovascular Predice eventos y mortalidad de manera independiente | Su medición no está estandarizada: <ul style="list-style-type: none"> • Hay variabilidad entre análisis ~40% • Varía según tipo de concentración: índice alb/ creat o recolección albuminuria de 24 hs • Hay gran variabilidad individual: día a día ~40% • Puede aumentar independientemente de que exista daño renal por fiebre, infección urinaria, actividad física 24 hs previas, menstruación, HTA descontrolada, insuficiencia cardíaca, hiperglucemia, dieta hiperproteica |

Tabla 3: Limitaciones mayores en el uso de la albuminuria como biomarcador¹.

| Medición | A1 (normal o levemente incrementada) | A2 (moderadamente incrementada) | A3 (severamente incrementada) |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| EUA (mg/24 hs) | <30 | 30-300 | >300 |
| EUP (mg/24 hs) | <150 | 150-500 | >500 |
| IAC (mg/G) | <30 | 30-300 | >300 |
| IPC (mg/G) | <150 | 150-500 | >500 |
| Proteínas medidas con tiras reactivas | Negativo o trazas | Trazas a positivo | Positivo o mayor |

Tabla 4: Relación entre categorías de albuminuria y proteinuria. Guías KDIGO³.

Rastreo de la ERD⁶

- Determinar anualmente la EUA en DM1 con ≥ 5 años de evolución y en DM2 desde el momento del diagnóstico.
- Determinar la CrS al menos una vez al año en todos los adultos con DM sin tener en cuenta el nivel de EUA.
- La CrS debería usarse para estimar la TFGe y el nivel de ERC si está presente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tuttle K, Bakris G, Bilous R, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37:2864-2883.
2. Pérez-Loredo J, Lavorato C, Negri A. Tasa de filtración glomerular medida y estimada. Numerosos métodos de medición (parte I). *Nefrología, diálisis y trasplante*. 2015; 35 (3): 153 a 164.
3. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1-150.
4. Actualización de los aspectos metabólicos y las complicaciones de los pacientes con diabetes y enfermedad renal. Diagnóstico y tratamiento. *Revista Soc Arg Diabetes* 2011; 45, 1:14-52.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017; 40, Suppl 1: S1-S135.
6. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 1): S11-S66.
7. Perazzi B, Angerosa M. Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del índice de filtrado glomerular. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2011; 45 (2): 265-72.

ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA: DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO, DISTINTOS ESTADIOS EVOLUTIVOS, CLASIFICACIÓN

DIABETIC KIDNEY DISEASE: DEFINITION, DIAGNOSIS, DIFFERENT PROGRESSIVE STAGES, CLASSIFICATION

María Estela Canda

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) se clasifica en función de la causa, el estadio de la filtración glomerular y la albuminuria. La enfermedad renal diabética (ERD) según las categorías de filtración glomerular (FG) y la cuantificación de la albuminuria. La enfermedad renal (ER) se define con $FG \leq 60$ ml/min, mientras que insuficiencia renal (IR) abarca los estadios G3 en adelante. El nivel de excreción urinaria de albúmina, asociado a la velocidad de filtración glomerular, establece el pronóstico de la enfermedad renal crónica. Un porcentaje significativo de pacientes (del 20 al 48%) se presenta con una reducción de la tasa de filtración glomerular sin albuminuria significativa.

Palabras claves: enfermedad renal, estadios evolutivos de filtración glomerular, albuminuria, clasificación.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (77-80)

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is classified according to the cause, the stage of glomerular filtration and albuminuria. Diabetic kidney disease (DKD) according to the classification of glomerular filtration (GF) and the quantification of albuminuria. The kidney disease (KD) is defined with $GF \leq 60$ ml/min, whereas renal insufficiency (RI) covers stages G3 onwards. The level of urinary albumin excretion, associated with the speed of glomerular filtration, sets the prognosis of chronic kidney disease. A significant percentage of patients (20 to 48%) present a reduction of the glomerular filtration rate without significant se albuminuria.

Key words: kidney disease, progression stages of glomerular filtration, albuminuria, classification.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (77-80)

Médica especialista en Medicina Interna; Médica especializada en Diabetes; Instituto Nuestra Señora de Luján; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto de la autora: María Estela Canda
E-mail: marielacanda@yahoo.com.ar

Correspondencia: Las Acacias 1680 (1407), CABA, Argentina

Tel: (011) 5404-8945

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de anormalidades en la estructura o función del riñón, presentes por más de tres meses, con implicaciones para la salud¹. Se clasifica en función de la causa, el estadio de la filtración glomerular y la albuminuria².

Los marcadores de daño renal son:

- Albuminuria, índice albuminuria/creatininuria: mayor de 30 mg/g.
- Disminución de la filtración glomerular (FG) < 60 ml/min/ $1,73$ m².

La enfermedad renal diabética (ERD) se define como la alteración funcional o estructural en el riñón ocasionada por la diabetes. La estadificación incluiría las categorías de FG y la cuantificación de la albuminuria¹.

Clasificación de albuminuria

- A1: normal hasta 10 mg a levemente incrementado con excreción menor de 30 mg/g.
- A2: incremento moderado con excreción de 30 a 300 mg/g.
- A3: incremento severo con excreción mayor a 300 mg/g.

Clasificación por estadios según FG

- G1: normal FG ≥ 90 ml/min.
- G2: reducción leve del filtrado FG 60-89 ml/min.
- G3 A: reducción entre leve a moderada del filtrado FG 45-59 ml/min.
- G3 B: reducción entre moderada a grave del filtrado FG 30-44 ml/min.
- G4: FG 15-29 ml/min.
- G5: insuficiencia renal FG < 15 ml/min; se subdivide en tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o sin tratamiento sustitutivo.

Se considera enfermedad renal (ER) un FG ≤ 60 ml/min, mientras que insuficiencia renal (IR) abarca los estadios G3 en adelante.

El nivel de excreción urinaria de albúmina asociado a la velocidad de filtración glomerular establece el pronóstico de la enfermedad renal crónica. Así, un incremento normal a leve (A1) con tasa de filtrado glomerular mayor a 60 ml/min/1,73m² se considera de bajo riesgo siempre que no existan otros marcadores de enfermedad renal. Un incremento normal a leve (A1) con descenso leve a moderado de filtrado glomerular (entre 45 y 59 ml/min/1,73m²) indican un riesgo moderadamente alto; la misma excreción urinaria de albúmina con filtrado glomerular entre 30 y 44 ml/min/1,73m² indican un riesgo alto y con el filtrado por debajo de los 30 ml/min/1,73m² el riesgo es muy alto.

La excreción urinaria de albúmina A2 indica un riesgo moderadamente alto con valores de filtración glomerular de hasta 60 ml/min/1,73m²; alto con valores entre 45 y 59 ml/min/1,73m² y muy alto con filtrado glomerular menor a 45 ml/min/1,73m². En cambio con niveles de excreción de albúmina A3, el riesgo es alto para filtrado glomerular de hasta 60 ml/min/1,73m²

y muy alto para filtrados menores².

Alrededor del 30% de los pacientes diabéticos no insulino dependientes presenta enfermedad renal por otras causas, hecho demostrado por la ausencia de retinopatía y microalbuminuria³.

Dado que diversos factores pueden modificar la excreción renal de albúmina (infecciones, ejercicio, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperglucemia marcada, fiebre, hematuria, menstruación, embarazo) se necesitan por lo menos dos muestras positivas de tres, tomadas en un período de tres a seis meses, para categorizar el valor de la misma.

Si bien la excreción urinaria de albúmina resulta un marcador importante para el diagnóstico de la enfermedad renal diabética, estudios recientes demostraron que el deterioro de la función renal comienza antes de la aparición de la misma, por lo cual algunos autores hablan de "declinación temprana de la función renal"⁴.

Se han identificado asociaciones genéticas que predisponen a la enfermedad renal diabética en los pacientes con DM1. Actualmente hay un creciente interés en detectar marcadores para estimar la filtración glomerular como, por ejemplo, los niveles de cistatina C y también para predecir la evolución de la enfermedad renal diabética, como el factor de crecimiento beta (TGF β) y la proteína ósea morfogenética 7 (BMP7). A esto se suma el desarrollo de estrategias como *proteomics* y *metabolomics* para predecir el desarrollo de la enfermedad renal diabética^{1,5,6}. Los *proteomics* constituyen una novedad tecnológica focalizada en el análisis global del contenido proteico de una muestra biológica, lo cual se aplicó a la búsqueda de nuevos biomarcadores para enfermedad renal crónica tanto de origen diabético como no diabético⁶. Entre éstos, los fragmentos de colágeno resultaron ser importantes biomarcadores tres a cinco años antes del inicio de la aparición de albuminuria⁷.

Los estadios evolutivos de la enfermedad renal diabética se han descripto clásicamente como:

1. Etapa de hiperfiltración: se asocia a un incremento de la velocidad de filtración glomerular y de la presión capilar en el glomérulo.

2. Etapa silente: es la etapa en la cual, clínicamente, no hay evidencia de disfunción renal; la velocidad de filtración glomerular es normal y no hay albuminuria.

3. Etapa de nefropatía incipiente o de microalbuminuria: en esta etapa se incrementa la excreción urinaria de albúmina en rango de microalbuminuria. Suele comenzar entre 5 y 15 años posteriores al inicio de la diabetes.

4. Etapa de macroalbuminuria: esta etapa es de franca nefropatía y predice la progresión a insuficiencia renal si no se adoptan medidas terapéuticas.

5. Etapa de insuficiencia renal: se caracteriza por la presencia de uremia; es el estadio terminal de la enfermedad y puede requerir terapia de reemplazo⁴.

Actualmente se sabe que un número significativo de pacientes presenta una reducción de la tasa de filtración glomerular sin albuminuria significativa. Esta situación se conoce como "enfermedad renal diabética no albuminúrica". Existen estudios que demuestran cifras de hasta el 46,6% de pacientes diabéticos tipo 2 con esta forma de presentación⁸. Ya el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) manifestó que un 0,1% de pacientes por año pasaba directamente de la normoalbuminuria a la insuficiencia renal⁹.

Clasificación anatomopatológica de la nefropatía diabética

En el año 2010, el Comité de Investigación de la Sociedad de Patología Renal encargó a Tervaert y un equipo de patólogos de varias universidades desarrollar una clasificación anatomopatológica uniforme y consensuada de la enfermedad renal diabética. Esta clasificación combina los hallazgos tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como tipo 2 al dividir a la nefropatía diabética en cuatro categorías jerárquicas de lesiones glomerulares y realizar además una evaluación de las lesiones túbulo-intersticiales y vasculares¹⁰.

Clasificación glomerular de la nefropatía diabética de Tervaert

• *Clase I. Cambios moderados o inespecíficos a la microscopía de luz, con espesamiento de la membrana basal glomerular comprobada por microscopía electrónica*

Esta clase incluye a aquellos cuyas biopsias no demuestran criterios para incluirlas en las subsiguientes categorías. La membrana basal glomerular es mayor a 395 nm en mujeres y mayor a 430 nm en varones de 9 años o más.

• *Clase IIa. Moderada expansión mesangial*

En las biopsias no se encuentran criterios para incluirlos en las clases III o IV. Se detecta expansión mesangial moderada en más del 25% del mesangio observado.

• *Clase IIb. Expansión mesangial severa*

En las biopsias no se encuentran criterios para incluirlos en las clases III o IV. Hay expansión mesangial severa en más del 25% del mesangio observado.

• *Clase III. Esclerosis nodular (lesiones de Kimmelstiel-Wilson)*

Las biopsias no demuestran lesiones que puedan corresponder a la clase IV. Se encuentra al menos una lesión convincente de Kimmelstiel-Wilson.

• *Clase IV. Glomeruloesclerosis diabética avanzada*

Hay esclerosis glomerular global en más del 50% de los glomérulos, acompañada de lesiones correspondientes a las clases I, II y III.

Clasificación intersticial y vascular de la nefropatía diabética de Tervaert

Esta clasificación otorga un *score* de 0 a 3 según se encuentre fibrosis intersticial, atrofia tubular, hialinosis arteriolar y arteriosclerosis vascular¹⁰.

Una reciente revisión considera que si bien la clasificación de Tervaert es un importante primer paso para establecer un esquema de valor clínico y que toma en cuenta la severidad de las lesiones túbulo-intersticiales y vasculares, todavía no es suficiente para satisfacer los requisitos prácticos. Sería importante

establecer una distinción entre diabetes tipo 1 y 2 debido a la heterogeneidad de la patogénesis y estructura renal; sólo una minoría de los diabéticos tipo 2 tiene patrones histopatológicos típicos parecidos a aquellos que se presentan en diabéticos tipo 1¹¹.

Si bien la biopsia renal es el *gold standard* para el diagnóstico de enfermedad renal, la misma se realiza en forma excepcional. Actualmente las indicaciones para realizar biopsia renal en pacientes con enfermedad renal diabética son:

- Proteinuria de rango nefrótico en diabetes de menos de 5 años de evolución o con función renal normal.
- Hematuria microscópica de causa no explicada.
- Rápido empeoramiento de la función renal en pacientes con función renal previa estable.
- Si bien la ausencia de retinopatía diabética para excluir enfermedad renal de otro origen podría ser indicación de biopsia, está claro que en aproximadamente un 25% de los pacientes con diabetes tipo 2 se presenta insuficiencia renal normoalbuminúrica¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fineberg D, Jandeleit-Dahm K, Cooper M. Diabetic nephropathy: diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 713-723.
2. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl* 2013; 3:1-150.
3. Thorn LM, Gordin D, Harjutsalo V, et al. Presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:2128-33.
4. Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33(2).
5. Huang M, Liang Q, Li P, et al. Biomarkers for early diagnosis of type 2 diabetic nephropathy: a study based on an integrated biomarker system. *Mol. BioSyst* 2013; 9(8):2134-41.
6. Papale M, Di Paolo S, Magistrone R, et al. Urine proteome analysis may allow noninvasive differential diagnosis of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2010; 33(11):2409-15.
7. Zürbi P, Jerums G, Hovind P, et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012; 61(12):3304-13.
8. Laranjinha I, Matias P, Mateus S, et al. Diabetic kidney disease: is there a non-albuminuric phenotype in type 2 diabetic patients? *Nefrología* 2016; 36(5) 503-9.
9. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 Diabetes. *U. K. Prospective Diabetes Study 74. Diabetes* 2006; 55(6): 1832-9.
10. Tervaert TH, Mooyart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(4): 556-63.
11. Chenyang Q, Xing M, Zhigang Z, Huijuan W. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy. *J Diab Res* 2017: article ID 8637138, 7.

MANEJO DEL CONTROL GLUCÉMICO: OBJETIVOS DE TRATAMIENTO Y MÉTODOS. HEMOGLOBINA GLICOSILADA A1C (HbA1C). FRUCTOSAMINA. AUTOMONITOREO GLUCÉMICO. GLUCOSURIA. CETONURIA

MANAGEMENT OF GLYCEMIA MONITORING: OBJECTIVES OF TREATMENT AND METHODS. GLYCOSILATED HEMOGLOBIN A1C (HbA1C). FRUCTOSAMINE. SELF-BLOOD GLUCOSE MONITORING. GLYCOSURIA. KETONURIA

Natalia Lueje

RESUMEN

En la medición estándar del control y el seguimiento en pacientes con diabetes, la hemoglobina glicosilada (HbA1C) presenta dificultades en la insuficiencia renal, en la cual puede no ser buen indicador del control glucémico. La fructosamina no es válida cuando la albumina es menor a 3 mg/dl, mientras que la glucosuria y la cetonuria no son herramientas de medición efectiva en enfermedad renal. El automonitoreo glucémico (AMG) individualizado es un método útil en todos los estadios renales y el de mayor valor en el control y seguimiento en insuficiencia renal avanzada y tratamientos renales sustitutivos.

Palabras claves: objetivos de control, control metabólico, hemoglobina glicosilada A1c, automonitoreo glucémico.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (81-85)

ABSTRACT

The standard measurement of control and follow-up in patients with diabetes, the glycosylated hemoglobin (HbA1C), present difficulties in renal insufficiency, in which it may not be a good indicator of glycemia monitoring. Fructosamine is not valid when albumin is less than 3 mg/dl, whereas glucosuria and cetonuria are not effective measurement tools in the kidney disease. The individualized self-monitoring of blood glucose (SMBG) is a useful method in all kidney stages and of greater value in the control and follow-up in advanced renal insufficiency, and alternative kidney treatments.

Key words: objectives of control, metabolic control, glycosylated hemoglobin A1c, self-blood glucose monitoring.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (81-85)

Especialista en Nutrición; Hospital Cetrangolo, Vicente López, Prov. de Bs. As.; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto de la autora: Natalia Lueje
E-mail: na.lueje@hotmail.com

Correspondencia: Santiago del Estero 5579 (1605), Prov. de Bs. As., Argentina
Tel: (011) 4735-2545

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés

Control glucémico

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es la medición estándar en pacientes con diabetes. Según las guías *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) se recomienda una HbA1c menor a 7% para prevenir o retardar la progresión de la enfermedad renal. Por otro lado hay que considerar que la mayoría de los ensayos realizados en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 ó 2 ha excluido a aquellos

que presentan marcada alteración de la función renal. En estos casos KDIGO recomienda no tratar a pacientes con riesgo de hipoglucemia a valores HbA1c menor de 7% y se sugiere un valor mayor a 7% en los pacientes con múltiples comorbilidades y/o expectativa de corta vida; en un artículo de revisión se establece un límite superior de HbA1c menor a 8,5%. Por ende, se sugiere individualizar los objetivos acorde a la situación clínica de cada

paciente, a medida que avanza de estadios iniciales de enfermedad renal hasta los terminales sustitutivos o de trasplante renal^{1,2}.

Estudios como el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demostraron que los niveles de HbA1c predicen el riesgo de complicaciones microvasculares y el control estricto de la glucemia reduce el riesgo de desarrollo de albuminuria y la progresión del daño renal^{3,4}.

La Asociación Americana de Diabetes ha recomendado a la población general de pacientes con diabetes valores de HbA1c <7% y objetivos menos estrictos, en valores de HbA1c <8%, para pacientes con severas hipoglucemias o complicaciones avanzadas microvasculares y/o macrovasculares⁵.

Los pacientes con diabetes y declinación de la función renal presentan mayor riesgo de hipoglucemia debido a múltiples factores. El grupo de mayor riesgo lo constituyen los pacientes de edad avanzada; hay pocos datos respecto de los valores objetivos de HbA1c en esta subpoblación de pacientes^{6,7}.

Un estudio observacional de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con filtrado glomerular <60 ml/min/1,73m² encontró una relación en "U" entre mortalidad y HbA1c, con mayor mortalidad con HbA1c >9% y menor de 6,5%. Una forma de curva similar se observó en pacientes que realizaban hemodiálisis y diálisis peritoneal^{8,9,10}.

La presencia de enfermedad renal afecta los riesgos y beneficios del control glucémico estricto así como también condiciona los fármacos hipoglucemiantes a utilizar. En el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), los efectos adversos del control intensivo con cifras de HbA1c cercanas a lo normal aumentaron la mortalidad, probablemente por hipoglucemia, lo cual se vio incrementado en pacientes con enfermedad renal^{11,12}.

El control intensivo de la glucemia se vería reflejado en mejoras del filtrado glomerular a los dos años en diabetes tipo 2 y a 10 años en diabetes tipo 1¹³.

Métodos de medición

Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

La glucosa reacciona con el extremo amino terminal -valina- de la cadena B de la HbA resultando en la hemoglobina glicosilada A1C -HbA1c-, la cual es determinada actualmente para el seguimiento del control glucémico de los pacientes con diabetes.

Al evaluar este método en el seguimiento de los pacientes con insuficiencia renal existen algunas dificultades en el uso de la misma como proteína índice debido a que en el ambiente urémico existen varios factores que alteran su correlación con la glucemia y la de cualquier proteína plasmática glicosilada por vía no enzimática. La magnitud de la glicosilación está influenciada por la concentración de glucemia plasmática y la vida media de la hemoglobina en la cual la HbA1c reflejaría la concentración de las glucemias en las ocho a 12 semanas previas. La misma puede ser medida por inmunoensayo *high-performance liquid chromatography* (HPLC); actualmente los métodos más utilizados en los países desarrollados son los enzimáticos. En estos momentos se necesita la estandarización de los métodos por la *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP)^{14,15,16}.

La HbA1c en el paciente con diabetes y enfermedad renal puede no indicar adecuadamente el control glucémico por las razones antes expuestas y también por la alteración de la vida media del eritrocito, anemia, ferropenia o el uso de eritropoyetina, entre otros. Algunos estudios han propuesto la medición de albumina glicada y fructosamina al atribuirles una menor variabilidad en la enfermedad renal avanzada, pero la escasa disponibilidad del método, la falta de experiencia y de estandarización no han generalizado su uso^{17,18}.

De todas maneras, la glucemia y HbA1c aún son los métodos utilizados para el control glucémico. Al reconocer el medio interno del paciente portador de enfermedad renal crónica (ERC) muy variable, la interpretación correcta de estos valores debe realizarse al asumir clínicamente el grado de estabilidad

para evitar la valoración de cifras únicas absolutas debiendo considerarse como un grupo de valores obtenidos en un tiempo, útiles para determinar la tendencia en la evolución del paciente.

Existen publicaciones sobre condiciones que modifican las mediciones de HbA1c que pueden dividirse en dos grupos^{19,20}.

a) Condiciones que interfieren en la interpretación (no referidas a cambios en la glucemia plasmática)

- Factores fisiológicos: la edad (la HbA1c aumenta aproximadamente 0,1% por cada década después de los 30 años) y la raza (los afroamericanos presentan niveles mayores de HbA1c independiente del nivel de glucemia).

- Enfermedad renal crónica: debido a la sobrevida reducida de los eritrocitos y al uso de eritropoyetina con aumento el número de glóbulos rojos jóvenes se subestima el valor de HbA1c.

- Anemia ferropénica: aún sin anemia, la deficiencia de hierro subestima la HbA1c, así como también el tratamiento con hierro endovenoso.

- La vida media eritrocitaria: si la misma está disminuida los valores de HbA1c están subestimados.

- Glicosilación variable.

b) Factores que interfieren con la medición

- Uremia.

- Variantes de hemoglobina.

- Fármacos: altas dosis de aspirina y opioides, eritropoyetina o hierro.

- Triglicéridos aumentados en sangre.

Fructosamina

La medición de la fructosamina, menos costosa que la de HbA1c, no es válida en situaciones donde la albumina es menor a 3 mg/dl²¹.

La medición de fructosamina demostró bastante precisión en situaciones donde la HbA1c no refleja adecuadamente el estado glucémico^{22,23}.

La combinación de la HbA1c junto con la fructosamina no es estadísticamente superior a la hemoglobina glicosilada sola. Su mayor limi-

tación es la ausencia de evidencia fuerte en la asociación con las complicaciones crónicas de la diabetes, no siendo de utilidad para evaluar el control metabólico en pacientes con ERC²⁴.

Glucosuria

No sería una herramienta de medición efectiva como el monitoreo del control glucémico en situaciones de enfermedad renal. Las razones por las que no se recomienda su realización rutinaria son:

1. El valor de la glucosa urinaria representa a todas las diversas glucemias que existieron durante el llenado de la vejiga o durante el intervalo entre el último vaciamiento vesical y la micción. Así, la valoración de la glucosuria no necesariamente corresponde a la glucemia del momento de la micción (evidencia nivel A).

2. No provee información sobre los niveles que se encuentran por debajo del umbral renal.

3. Existe una amplia variación individual del umbral renal para la glucosa. En pacientes con diabetes, el aumento de los cotransportadores Na⁺- glucosa (SGLT-2) en túbulo proximal y la elevación del umbral renal derivan en glucosuria que subestiman a la glucemia.

4. Un resultado negativo no discrimina entre hipoglucemia, normoglucemia e hiperglucemia leve o moderada.

5. Utiliza una escala visual de colores para comparar el resultado y tiene menor exactitud que el monitoreo de glucosa capilar que utiliza un sistema de lectura por glucómetro.

6. Se afecta por la ingesta de líquidos y la concentración de la orina.

7. Algunas drogas interfieren con las determinaciones.

8. Es impreciso a bajas concentraciones de glucosa, aunque los fabricantes especifiquen que son positivos con glucosurias ≥ 100 mg/dl. La experiencia clínica y la investigación dan sustento a estos criterios, lo que desvaloriza su medición especialmente frente a la posibilidad del automonitoreo glucémico²⁵.

Cetonuria

El deficiente aprovechamiento de la glu-

cosa provoca lipólisis aumentada con la consecuente formación de ácidos grasos libres y coenzima A, parte de la cual se condensa formando ácido acético que es eliminado por riñón, reducido en hidroxibutírico y por decarboxilación en acetona. Estos tres compuestos aparecen en orina siendo la relación acetona/ácido acético 1/10, los dos últimos los únicos ácidos analizables en orina.

Tiene sensibilidad a partir de 5 mg/dl. Su utilidad es limitada en pacientes con ERC y se emplea para prevenir complicaciones agudas relacionadas con la diabetes²⁵.

Automonitoreo glucémico

El automonitoreo glucémico (AMG) pre y postprandial permite conocer las concentraciones de glucemia y el efecto del tratamiento sobre las mismas y posibilita identificar hipo/hiperglucemias al orientar los ajustes terapéuticos y proporcionar una retroalimentación más oportuna con respecto a los cambios de la medicación²⁶.

En los pacientes que están en tratamiento con insulina se recomienda realizar tres o más automonitoreos glucémicos por día²⁷. Quienes están en tratamiento intensificado con insulina o infusor de insulina deberían efectuar los controles preingestas, *bed time*, ocasionalmente postprandiales y en situaciones especiales (antes del ejercicio, luego de una hipoglucemia y previamente a realizar actividades como conducir automóviles)⁵.

En caso de pacientes con regímenes basal de insulina o agentes antidiabéticos orales es insuficiente la evidencia de cuándo indicar el AMG y la frecuencia dado que el tema es aún controvertido; de todas maneras, el AMG sería útil como guía para la adecuación del tratamiento, así como para obtener un buen control glucémico⁵.

Si se consideran los pacientes con diabetes y enfermedad renal avanzada, en estadios 5 o en terapia renal sustitutiva, deberían evaluarse todas las variables antes mencionadas; si se determina que no es buena la correlación entre la HbA1c y/o la fructosamina o

albúmina glicadas con la glucemia, la única herramienta que permitiría conocer el perfil glucémico será entonces el automonitoreo. Posiblemente, a futuro, el monitoreo continuo será una herramienta útil para el reajuste del tratamiento, la evaluación de la variabilidad y las hipoglucemias, etc.

En conclusión, el AMG se indicará de manera individualizada según el tipo de diabetes, frecuencia de hipoglucemias, etapa de enfermedad renal, adherencia del paciente, tratamiento instituido y comorbilidades asociadas; también debe considerarse la capacidad de cada paciente para tomar decisiones una vez obtenido el resultado.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Kidney Foundation. KDOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. A clinical update from KDIGO Kidney 2015; 87(1): 20-30
2. Akbari A, Clase CM, Acott P, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary the KDIGO. Clinical practice guideline for CKD evaluation and management. Am J Kidney Dis. 2015; 65(2): 177-205.
3. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2002; 25(2):275-278.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000; 321(7258):405-412.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl 1): S48-S56
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care. Diabetes Care 2012; 35 (Suppl 1):S11-S63.
7. Munshi MN, Segal AR, Suhl E, et al. Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. Arch Intern Med 2011; 171(4):362-364.
8. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population based cohort study. Arch Intern Med 2011; 171: 1920-1927-
9. Ramirez SPB, McCullough KP, Thumma JR, et al. Hemoglobin A1c levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: finding from Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Diabetes Care 2012; 35:2527-2532.

10. Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ, et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. *Clin J A Nephrol* 2011; 6(5) :1041-1048.
11. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study . *BMJ* 2010; 340:b5444.
12. Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, et al. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2015; 87:649-659.
13. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013; 83(3):517-523.
14. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (7):1761-73 2004.
15. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, et al. The national glycohemoglobin standardization program: a five year progress report. *Clin Chem* 2001; 47 (11):1985-92.
16. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem* 2011; 57 (2):205-214.
17. Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, et al. Advantages and pitfalls of fructosamine and glycated albumin in diagnosis and treatment of diabetes. *J of Diabetes Science and Technology* 2015; 9(2) 169-176.
18. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al; Osaka CKD Expert Research Group. Glycated albumin is a better glycaemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(3):896-903.
19. Dagogo-Jack S. Pitfalls in the use of HbA1c as a diagnostic test: the ethnic conundrum. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6 (10):589-593.
20. Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A (1c) in management of diabetes. *J Diabetes* 2009; 1 (1): 9-17.
21. Baker JR, O'Connor JP, Metcalf PA, Lawson MR, et al. Clinical usefulness of estimation of serum fructosamine concentration as a screening test for diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983 24; 287(6396):863-7.
22. Parrinello CM, Selvin E. Beyond HbA1c and glucose: the role of nontraditional glycemic markers in diabetes diagnosis, prognosis, and management. *Curr Diab Rep* 2014; 14(11):548.
23. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2 (4):279-288.
24. Sumner AE, Duong MT, Aldana PC, et al. A1C combined with glycated albumin improves detection of prediabetes in Africans: the Africans in America study. *Diabetes Care* 2016;39 (2):271-277.
25. Mainetti H. Laboratorio en diabetes mellitus. En: Ruiz M, Ruiz-Morosini ML (Editores) *Diabetes Mellitus*, Vol 1, 4° Ed. Argentina Akadia; 2012, 215-218.
26. Poolsup N, Suksomboon N, Jiamsathit W. Systematic review of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10 (Suppl 1): S-51-S-66.
27. Standards of Medical Care in Diabetes, Position Statement, American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl1):S12-S54.

JORNADAS

MANEJO DE LA ALBUMINURIA. MOMENTO DE DERIVACIÓN AL NEFRÓLOGO

MANAGEMENT OF ALBUMINURIA. MOMENT OF NEPHROLOGY REFERRAL

María José Pomares

RESUMEN

En los últimos años surgieron nuevas observaciones que permitieron entender que el curso clínico de la enfermedad renal por diabetes podría ser diferente a la descripción tradicional. Uno de los primeros conceptos actuales es la recomendación de reemplazar el término de micro y macroalbuminuria por el de albuminuria, la cual se califica según su severidad en estadios A1, A2 y A3. La detección de la albuminuria como único marcador de enfermedad renal parece no ser suficiente para el diagnóstico temprano; es necesario además el monitoreo de la función renal usando ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (FG). El control estricto de la glucemia, la presión arterial (PA) y el uso de IECA o ARA II continúan siendo el tratamiento fundamental de la albuminuria. Para el control glucémico podría ser conveniente tener en cuenta los beneficios adicionales de los medicamentos antidiabéticos. La derivación al especialista en Nefrología debería plantearse de acuerdo al estadio de albuminuria y deterioro del FG.

Palabras clave: albuminuria, control de la glucemia, control de la presión arterial.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (86-89)

ABSTRACT

In the last years new observations arise that allowed to understand that the clinical course of kidney disease caused by diabetes might be different from the traditional description. One of the first current concepts is the recommendation of replacing the term micro and macroalbuminuria by albuminuria, which is classified according to its severity in stages A1, A2 and A3. The detection of albuminuria as single marker of kidney disease does not seem to be sufficient for the early diagnosis, it is also necessary the monitoring of the renal function using estimating equations of the glomerular filtration (GF). The strict monitoring of glycemia, blood pressure (BP) and the use of IECA or ARA II continue being the fundamental treatment of albuminuria. For glycemia monitoring, it may be convenient to consider the additional benefits of anti-diabetic drugs. Nephrology referral should be considered according to the stage of albuminuria and GF deterioration.

Key words: albuminuria, glycemia monitoring, blood pressure control.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (86-89)

Médica especialista en Nefrología, especializada en diabetes, Hospital Penna; Consultorios de Diabetes en Cereha S.A. y en DAS Obra Social del Congreso; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto de la autora: María José Pomares
E-mail: mariajosepomares@live.com.ar

Correspondencia: Beruti 2828 6° piso, Depto. A (C1425BBH), CABA, Argentina

Tel: (011) 4822-4272

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés

Manejo de la albuminuria

Durante varios años se describió el curso clínico característico de la nefropatía por diabetes (ND) como la aparición de microalbuminuria que progresaba a macroalbuminuria seguida de una disminución progresiva del filtrado glomerular (FG) y finalmente insuficiencia renal crónica (IRC), relacionada principalmente a daño glomerular y asociada a otras manifestaciones de daño microvascular como retinopatía por diabetes (RPD)¹.

En relación al desarrollo de la ND, en los últimos años surgieron nuevas observaciones que permitieron entender que el curso clínico de esta patología puede en ocasiones ser diferente a esta descripción convencional. Uno de los primeros conceptos que surgió es la recomendación de reemplazar el término de micro y macroalbuminuria por el de albuminuria, que según su severidad serán estadios A1, A2 y A3 como se observa en la Tabla 1².

| A1 normal o incremento leve | A2 incremento moderado | A3 incremento severo |
|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| <10 ó 11-29 mg/g | 30 a 300 mg/g | >300 mg/g |

Tabla 1: Categorías de albuminuria. Índice albuminuria/creatininuria².

Se observó que numerosos pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 y 2 presentan FG menor a 60 ml/min con normoalbuminuria, 24 y 51% respectivamente según los estudios *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)³ y *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)⁴. Por otro lado, datos surgidos de diferentes estudios contradicen la idea clásica de que la albuminuria indefectiblemente progresa a estadios de mayor severidad, de hecho se demostró que es más probable la regresión a valores normales o ninguna modificación de la misma que su progresión^{5,6}. Por último, también se observó que la RPD puede no estar presente en pacientes con ND¹.

Por lo descripto anteriormente, la estrategia actual de detección de la albuminuria como único marcador de enfermedad renal parece no ser suficiente para el diagnóstico temprano; es necesario además el monitoreo de la función renal usando ecuaciones de estimación del FG hasta tanto se cuenten con nuevos marcadores para ND^{1,5}. Sin embargo, la presencia de albuminuria patológica y su progresión posterior tienen un valor predictivo significativo tanto para el riesgo de deterioro del FG⁷, las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad, especialmente en DM2^{6,8}.

Las estrategias que se emplearon históricamente para la detección y tratamiento de la ND asumían implícitamente que el proceso subyacente de la enfermedad era sólo la glomeruloesclerosis por diabetes¹. Clásicamente se describió la albuminuria de la ND como consecuencia casi exclusivamente de patología glomerular debida a la apoptosis y desprendimiento de podocitos, ensanchamiento de los pedicelos, alteración del citoesqueleto

de actina, pérdida o modificación de la carga eléctrica de las proteínas de la hendidura de filtración y disfunción endotelial⁹. Actualmente también puede atribuirse un papel importante a la patología tubular en la patogenia de la albuminuria. Los altos niveles de glucosa, el aumento de la angiotensina II y el incremento de la expresión del factor de crecimiento transformante β (TGF β) generan disfunción tubular y disminución de la reabsorción de albúmina y proteínas en el túbulo contorneado proximal (TCP)^{10,11,12}.

En estos momentos el control estricto de la glucemia, de la presión arterial (PA) y el uso de IECA o ARA II continúan siendo el tratamiento fundamental de la albuminuria^{9,13}. Se recomienda el uso de IECA o ARA II ante la presencia de hipertensión y/o albuminuria A2 ó A3 en DM. Se desaconseja la asociación de ambos o con bloqueantes de la renina por mayor frecuencia de eventos adversos^{5,14,15}. El uso combinado con un antialdosterónico sería beneficioso ya que estas drogas evitan el escape de aldosterona que ocurre en hasta el 40% de los pacientes tratados con un IECA^{5,13,15}. Además la aldosterona produciría una disminución adicional de la albuminuria por mecanismos moleculares que aún no están aclarados y serían independientes de su efecto sobre la disminución de la PA¹⁶. Otras terapias referidas al uso de estatinas/fibratos^{9,13} activadores de la vitamina D^{5,13,17} y fármacos para reducir la uricemia parecerían también tener efectos beneficiosos para la reducción de la albuminuria⁹.

Al momento de la elección de los fármacos para el control glucémico sería conveniente tener en cuenta los beneficios adicionales que se observan en algunos de ellos referidos a la reducción de la albuminuria por mecanismos independientes de su efecto sobre la disminución de la glucemia. Entre dichos fármacos, los inhibidores de SGLT-2 ejercerían su efecto sobre la ND a través de la reducción de la reabsorción de glucosa/sodio en el TCP y por lo tanto mayor aporte de sodio a la mácula densa en el túbulo distal

causando, a través del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, la vasoconstricción de las arteriolas aferentes con reducción de la hiperfiltración y la albuminuria^{18,19,20}. Un mecanismo similar se propuso para las incretinas (DPP-4 y GLP-1) ya que el GLP-1 inhibe la acción del cotransportador de Na⁺/H⁺ isoforma 3 (NHE3) en el TCP, aumentando la excreción de sodio y su aporte al túbulo distal^{21,22}. Además estas drogas también disminuirían la albuminuria por vías moleculares más complejas asociadas a disminución del estrés oxidativo, la inflamación y mejoría de la función endotelial^{23,24}, mecanismos propuestos también para la disminución de la albuminuria que se observa en asociación a las tiazolidinedionas actuando a nivel de los receptores PPAR γ ^{14,20}.

La bibliografía actual sugiere la derivación al especialista en Nefrología en caso albuminuria A2 con FG menor a 45 ml/min, de FG menor a 30 ml/min, albuminuria A3 persistente, ante progresión de la albuminuria en dos controles consecutivos o con valores de albuminuria próximos a 300 mg/g, sedimento urinario con eritrocitos dismórficos, deterioro acelerado del FG, albuminuria en DM1 de reciente diagnóstico o sospecha de patología renal de otra causa². Podría sugerirse que ante la presencia de albuminuria menor a 300 mg/24 hs y FG normal, donde el control glucémico estricto es determinante para la evolución de la enfermedad renal, el seguimiento del paciente se lleve a cabo especialmente por el especialista en diabetes priorizando el control metabólico. Ante la caída del FG por debajo de 30 ml/min adquiere importancia el manejo por parte del especialista en Nefrología ya que deben contemplarse otros aspectos relevantes como anemia, alteraciones del medio interno y del metabolismo fosfocálcico. Dado que estas alteraciones aparecen más precozmente en los pacientes con DM ya con FG de 60 ml/min o menos, podría sugerirse que con FG entre 30 a 60 ml/min el seguimiento sea conjunto.

La prevalencia de la ND está aumentando con el tiempo a pesar de las recomendacio-

nes ampliamente conocidas⁶. Para que las intervenciones resulten eficaces en la prevención de la misma deberían iniciarse mucho antes en el curso de la enfermedad, pero la albuminuria, hasta ahora el pilar para la detección precoz, parecería no ser suficientemente precisa para predecir el riesgo de ND. Una identificación de los pacientes que tienen DM y un alto riesgo de desarrollar ND podría revertir esta tendencia epidemiológica. Una cuidadosa evaluación de todos los parámetros actualmente disponibles, como historia familiar de enfermedad renal crónica, antecedentes de tabaquismo, sobrepeso u obesidad, evaluación de los niveles de lípidos y ácido úrico, monitorización de la PA, control estricto de la glucemia y especialmente mediciones periódicas de albuminuria y estimaciones del FG, pueden mejorar la capacidad para predecir y retrasar la ND, hasta tanto se cuente en la práctica diaria con nuevos marcadores para la misma¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289(24):3273-7.
2. KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; (3):1-163.
3. Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2010; 33(7):1536-43.
4. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55:1832-1839.
5. Kim SS, Kim JH, Kim IJ. Current challenges in diabetic nephropathy: early diagnosis and ways to improve outcomes. *Endocrinol Metab* 2016; 31(2):245-53.
6. Halimi JM. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diabetes Metab* 2012; 38(4):291-7.
7. Roscioni SS, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Microalbuminuria: target for renoprotective therapy PRO. *Kidney Int* 2014; 86(1):40-9.

8. Stephen R, Jolly SE, Nally JV Jr, et al. Albuminuria: when urine predicts kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med* 2014; 81(1):41-50.
9. Kitada M, Kanasaki K, Koya D. Clinical therapeutic strategies for early stage of diabetic kidney disease. *World J Diabetes* 2014; 5(3):342-56.
10. Russo LM, Sandoval RM, Campos SB, et al. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3):489-94.
11. Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. *International Journal of Nephrology* 2012; 1-9.
12. Dickson LE, Wagner MC, Sandoval RM, Molitoris BA. The proximal tubule and albuminuria: really. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(3):443-53.
13. Kowalski A, Krikorian A, Lerma EV. Diabetic nephropathy for the primary care provider: new understandings on early detection and treatment. *Ochsner J* 2014; 14(3):369-79.
14. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369(20):1892-903.
15. Quiroga B, Arroyo D, de Arriba G. Present and future in the treatment of diabetic kidney disease. *J Diabetes Res* 2015; 1-13.
16. Mavranakos TA, Gariani K, Martin PY. Mineralocorticoid receptor blockade in addition to angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment: an emerging paradigm in diabetic nephropathy: a systematic review. *Eur J Intern Med* 2014; 25(2):173-6.
17. Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(9):1523-8.
18. Vallon V, et al. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT-2 inhibition. *Diabetologia* 2016; 60 (2):215-225.
19. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, et al. SGLT-2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016; 39(2):165-71.
20. Górriz JL, Nieto J, Navarro-González JF, et al. Nephroprotection by hypoglycemic agents: do we have supporting data? *J Clin Med* 2015; 4(10):1866-89.
21. Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15(3):197-207.
22. Von Websky K, Reichetzeder C, Hocher B. Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(1):54-60.
23. Haluzík M, Frolík J, Rychlík I. Renal effects of DPP-4 inhibitors: a focus on microalbuminuria. *International Journal of Endocrinology* 2013; 7. Panchapakesan U, Mather A, Pollock C. Role of GLP-1 and DPP-4 in diabetic nephropathy and cardiovascular disease. *Clin Sci*. 2013; 124(1):17-26.
24. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(2):339-52.

JORNADAS

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD RENAL POR DIABETES

NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT IN KIDNEY DISEASE CAUSED BY DIABETES

Estrella Menéndez

RESUMEN

El tratamiento no farmacológico de la enfermedad renal crónica (ERC) consiste en regular el consumo de sodio, abandonar el hábito tabáquico, realizar actividad física y lograr un descenso de peso en caso de sobrepeso/obesidad. Deberían tenerse en cuenta el diagnóstico y tratamiento adecuado de la desnutrición y el control de la ingesta de algunos minerales como potasio, fósforo y calcio. Se recomienda un plan de alimentación con proteínas controladas entre 0,8 a 0,9 g/kg peso en las personas con enfermedad renal diabética hasta el estadio 5. La evaluación y el monitoreo de la ingesta calórica y de macro y micronutrientes se aconsejan en pacientes con ERC, especialmente en estadios avanzados donde el riesgo de desnutrición es mayor.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, minerales, proteínas, tabaco.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (90-93)

ABSTRACT

The non-pharmacological treatment of chronic kidney disease (CKD) consists in regulating sodium consumption, abandoning cigarette smoking, perform physical activity and attain weight loss in case of overweight/obesity. The diagnosis and adequate treatment of malnutrition and intake control potassium, phosphorus and calcium should be considered. A meal plan with controlled proteins between 0.8 to 0.9 g/kg weight is recommended to people with diabetic kidney disease until stage 5. The evaluation and monitoring of dietary consumption and macro and micronutrients recommended in patients with CKD especially in advance stages, where the malnutrition risk is greater.

Key words: chronic kidney disease, minerals, proteins, tobacco.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (90-93)

Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes; Médica del Servicio de Nutrición y Diabetes CEMIC; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto de la autora: Estrella Menéndez
E-mail: estrellamenendez@yahoo.com

Correspondencia: Conesa 1990 3° piso, Depto. C (C1428CUD), CABA, Argentina
Tel: (011) 3641-2271

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico de la enfermedad renal crónica consiste en:

- 1) Regulación del consumo de sodio.
- 2) Abandonar el hábito tabáquico.
- 3) Realizar actividad física.
- 4) Descender de peso en estadios tempranos.
- 5) Diagnóstico y tratamiento de la desnutrición en estadios tardíos.
- 6) Asesoramiento sobre el consumo de algunos minerales (potasio, fósforo, calcio).
- 7) Control de la ingesta de proteínas.

Consumo de sodio

Se recomienda el descenso de la ingesta

de sodio a 2 g/día, lo que corresponde a 5 g de cloruro de sodio o sal común¹. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) la alteración en la excreción de sodio está presente y altas ingestas de sodio incrementan la presión arterial y la proteinuria, inducen hipofiltración glomerular y alteran la respuesta al bloqueo del sistema renina angiotensina. Por el contrario el descenso del sodio dietario incrementa la efectividad de los ARA² o de los IECA². Una forma habitual de chequear el cumplimiento de esta indicación es la medición del sodio urinario en 24 hs; el hallazgo de 100 Meq de sodio/24 hs se correlaciona con una ingesta de 2.300 mg de sodio/día.

Hábito tabáquico

Se ha documentado con estudios poblacionales y metaanálisis la asociación entre fumar y el daño renal en la población general, así como en pacientes hipertensos y/o diabéticos³. Este riesgo puede ser hasta cuatro veces mayor a la población no fumadora⁴. Existe fuerte asociación entre el hábito de fumar con eventos cardiovasculares en la población general y el aumento del riesgo de los mismos eventos en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Algunos estudios poblacionales demostraron un riesgo aumentado en hombres con respecto a las mujeres^{4,5}.

Actividad física

Se recomienda que pacientes con ERC realicen actividad física compatible con su estado cardiovascular al menos 30 minutos, cinco veces por semana¹. En general estas personas presentan una reducción en su capacidad de hacer ejercicio, lo que se asocia con un incremento en la mortalidad y una disminución de la calidad de vida⁶. El ejercicio realizado en forma regular mejora la capacidad aeróbica, reduce la mortalidad cardiovascular, controla de forma más adecuada la diabetes y/o hipertensión y/o dislipemia, mejora las masas ósea y muscular, disminuye la fragilidad de algunos pacientes, mejora la autoestima y la calidad de vida, y desciende los índices de depresión⁷. La indicación debe hacerse desde estadios muy tempranos de la ERC y debiera sostenerse aún durante la diálisis. Se sugiere ejercicio aeróbico y de resistencia⁸.

Descenso de peso

La obesidad se asocia con un aumento de la morbimortalidad y una disminución de la expectativa de vida⁹. Su presencia aumenta el riesgo de padecer diabetes, hipertensión y dislipemia¹⁰. Además hay estudios epidemiológicos que demuestran que la obesidad puede ser un factor de riesgo independiente y modificable para ERC^{11,12}. Los estudios de intervención con descenso de peso en pacientes con ERC demostraron una disminu-

ción significativa de la tensión arterial, de la proteinuria y albuminuria^{13,14}.

La elección de patrones alimenticios como la dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) o la mediterránea, de probada eficacia en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular, son buenos ejemplos de alimentaciones que podrían implementarse en el largo plazo en pacientes con diabetes, riesgo cardiovascular y enfermedad renal para también lograr un descenso de peso. La DASH focaliza el consumo de alimentos bajos en sodio y mantiene un porcentaje reducido de grasas y alto en dulces bajos en sodio (frutas, jugos de frutas, mermeladas), mientras que la mediterránea provee mayor palatabilidad y aceptación con el consumo de aceite de oliva, su alimento paradigmático, así como de frutas secas, aceitunas y palta, a la vez que disminuye mucho el consumo de dulces¹⁵.

La cirugía bariátrica podría ser una opción en los pacientes que no logran con los cambios de hábitos un descenso de peso sustentable. En un estudio retrospectivo observacional de pacientes con ERC en estadios 3 y 4, operados de *by pass* gástrico en Y de Roux seguidos durante tres años, se observó una mejoría estadísticamente significativa de la tasa de filtrado glomerular (TFG) en aquellos bariatrizados vs controles, 9,8 ml/min mayor que controles (95% CI, 8,05-11,62). Cada 4,5 kg de descenso de peso la TFG 0,21 ml/min se incrementó en pacientes con manga y 0,44 ml/min en *by pass* gástrico¹⁶.

Evaluación nutricional

La evaluación y el monitoreo de la ingesta calórica y de macro y micronutrientes a cargo de nutricionistas entrenados en la evolución renal son aconsejables en pacientes con ERC especialmente en estadios avanzados, donde el riesgo de desnutrición es más marcado ya que se estima que hasta el 75% de los pacientes en diálisis está malnutrido. La etiología de la malnutrición en la nefropatía es compleja y multifactorial e intervienen factores nutricionales, metabólicos, hormonales,

inflamatorios y socioeconómicos. La disminución de la ingesta es posiblemente la causa más importante, dada la "anorexia urémica", la acidosis metabólica, la diálisis *per se*, las enfermedades intercurrentes y la depresión¹⁷. Debe considerarse un VCT de 35 cal/kg de peso en adultos y 30 cal/kg de peso en mayores de 70 años¹⁸.

Asesoramiento sobre la ingesta de potasio/fósforo/calcio

Cuando la función renal declina el riñón pierde la habilidad de eliminar el exceso de potasio, fósforo y calcio. Si el paciente en estadios avanzados presenta hiperkalemia (potasio >5,5) debe ser asesorado sobre los alimentos ricos en este mineral y las técnicas culinarias que disminuyan el mismo en los alimentos fuente. Tanto un exceso como un déficit de potasio pueden provocar efectos adversos como arritmias o muerte súbita, por lo cual la restricción de este mineral no debe implementarse si no existe evidencia de hiperkalemia¹⁹. El fósforo es un mineral a tener en cuenta dado que predispone a alteraciones del metabolismo óseo, incluyendo hiperparatiroidismo secundario. El control del fósforo es importante si los niveles de PTH son >70 pg/ml en estadio 3 y de >110 pg/ml en estadio 4, en dos o más determinaciones. Se recomienda una ingesta de 800 a 1.000 mg de fósforo por día o 10/12 mg de fósforo por gramo de proteínas. En estadios 3 a 5 la ingesta de calcio elemental no debe exceder los 2.000 mg/día considerando el provisto por las comidas y los suplementos que el paciente pueda consumir²⁰.

Ingesta de proteínas

A diferencia de la ingesta de hidratos y grasas que no impactan sobre la función renal, la proteína de origen animal (especialmente carne roja y subproductos) modula la hemodinámica renal al aumentar el flujo plasmático renal y elevar la presión intraglomerular lo que produce hiperfiltración renal en agudo y conduce al acúmulo de metabolitos tóxicos en

forma crónica. A pesar que el descenso en la cantidad de proteínas ingeridas es muy importante en los pacientes con enfermedad renal no diabética, esto no ha podido demostrarse en pacientes con nefropatía diabética. En los metaanálisis de Pan et al.²¹ y Robertson et al.²² se incluyeron personas con diabetes que presentaban proteinuria o albuminuria, con planes de alimentación bajos en proteínas (media 0,9 g/kg peso) vs ingesta proteica habitual (media 1,27 g/kg peso), y no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en el descenso de la TFG. Pan tampoco halló diferencias en la excreción de proteínas, pero un tema de preocupación aportado por este metaanálisis fue el estado nutricional con las dietas restrictas en proteínas, ya que se demostró que las ingestas más bajas en proteínas provocaban descensos significativos de la albumina sérica. Este descenso no se observa con ingestas superiores a 0,7 g/kg peso por lo que se recomienda un plan de alimentación con proteínas controladas entre 0,8 a 0,9 g/kg peso en las personas con enfermedad renal diabética hasta el estadio 5 (TFG <15). En 2015 la Academia de Nutrición y Dietética concluyó que la cantidad de proteínas ingeridas en un rango entre 0,7 a 2 g/kg peso no tiene efecto sobre la TFG independiente del descenso de peso en adultos con diabetes tipo 1 ó tipo 2 con ERC²³. Con respecto al efecto de las proteínas vegetales sobre la función renal, en el estudio de Azadbakht et al. con 41 pacientes con DM2 y macroalbuminuria seguidos durante cuatro años divididos en dos grupos, en uno de ellos con 70% de proteínas animales y el otro con un 30% de proteína de soja, el grupo con proteína vegetal tuvo menores niveles de proteína C reactiva, de colesterol total, LDL y triglicéridos. También se observó un descenso en la proteinuria y creatininuria sin variación en la TFG entre ambos grupos²⁴. En pacientes con una TFG <20 ml/min se sugiere indicar un descenso en la ingesta proteica de 0,8 g/kg/día²⁵. No es claro el efecto que las restricciones proteicas más importantes tienen en la progresión de la ERC, pero en estadio

5 ó predialítico su implementación con el uso de alimentos vegetales, algunos de ellos modificados como el arroz aporteico o las pastas y panes hechos sin proteínas, pueden generar un estado de bienestar por la disminución de los tóxicos producidos por la proteína animal²⁶. El descenso a 0,6g/kg/día debería hacerse con un estricto seguimiento nutricional y posiblemente con el uso de cetanoálogos. Su empleo en pacientes muy añosos con TFG<10 ml demostró ser efectiva en prolongar la llegada al tratamiento sustitutivo²⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Supl* 2013;3:1.
2. Jones-Burton C, Mishra SI, Fink JC, et al. An in depth review of evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26(3):268-75.
3. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1):226-36.
4. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int* 2011; 80(5):516-523.
5. Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I, et al. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17(2):126-31.
6. Beddhu S, Baird B, Zitterkoph, et al. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III) *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1901-1906.
7. Padilla J, Krasnoff J, Da Silva M, et al. Physical functioning in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008; 21:550-559.
8. Johansen K, Chertow G, Ng A, et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int* 2000; 57(6):2564-70.
9. Hall JE, Crook ED, Jones DW, et al. Mechanisms of obesity associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002; 324(3):127-37.
10. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity initiated metabolic síndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3):550-62.
11. Hobbs H, Farmer C, Irving J, et al. Is high body mass index independently associated with diminished glomerular filtration rate? An epidemiological study. *J Renal Care* 2011; 37(3):148-154.
12. Wang Y, Chen X, Song Y, et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta analysis. *Kidney Int* 2008; 73(1):19-33.
13. Navaneethan SD, Yehner H, Moustarah F, et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(9):1565-74.
14. Afshinnia F, Wilt RJ, Duval S, et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(4):1173-83.
15. Gallieni M, Cupisti A. DASH and Mediterranean Diets as nutritional interventions for CKD patients. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(6):828-830.
16. Imam TH, Fischer H, Jing B, et al. Estimated GFR before and after bariatric surgery in CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(3):380-388.
17. Ollero D, Riobo P, Sánchez Vilar O, et al. Soporte nutricional en la insuficiencia renal crónica. *Endocrinol Nutr* 2005; 52(supl 2): 5-58.
18. KDOQI 2007. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and CKD disease. Guideline 5: nutritional management in diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:2 (suppl 2) S95-S107.
19. Riella M, Martins C. Nutrición en la progresión de la insuficiencia renal crónica. En: *Nutrición y riñón*, 2° Ed. Editorial Panamericana 2006; cap. 10, 97-109.
20. Academy of Nutrition and Dietetics Evidence Analysis Library. Chronic kidney disease evidence based nutrition practice guidelines. 2010. Disponible en: <http://www.andel.org>.
21. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(3):660-6.
22. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17(4)CD002181.
23. Academy of Nutrition and Dietetics Evidence Analysis Library. Diabetes type 1 and 2 evidence based Nutrition practice guidelines for adults. 2015. Disponible en: <http://www.andel.org>.
24. Azadbakht L, Atabak S, Esmailizadeh A. Soy protein, cardiorenal indices and creatinine protein in type 2 diabetes with nephropathy. *Diabetes Care* 2008; 31:648-654.
25. Piccoli GB, Ventrella F, Capizzi I, et al. Low protein diets in diabetic chronic kidney disease (CDK) patients: are they feasible and worth the effort? *Nutrients* 2016; 8(10):649
26. Piccoli GB, Vigotti FN, Leone F, et al. Low protein diets in CKD: how can achieve them? A narrative, pragmatic review. *Clin Kidney J* 2015; 8(1):61-70.
27. Kiuchi A, Ohashi Y, Tai R, et al. Association between low dietary protein intake and geriatric nutrition risk index in patients with chronic kidney disease. A retrospective single center cohort study. *Nutrients* 2016; 8(10):662.

JORNADAS

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH KIDNEY DISEASE

María Florencia Aranguren

RESUMEN

El manejo de la hiperglucemia en el paciente con enfermedad renal (ER) es complejo. El control estricto de la glucemia y los factores de riesgo pueden evitar la aparición y progresión de la ER; para esto es importante lograr metas glucémicas estrictas y la elección de drogas que disminuya la albuminuria y la caída del filtrado glomerular. Además en pacientes con ER debe considerarse que algunas drogas han demostrado un efecto directo sobre el riñón, más allá del descenso de la glucemia. Al momento del tratamiento, deberían tenerse en cuenta otros factores propios de la ER como mayor retención hidrosalina, riesgo cardiovascular, riesgo de hipoglucemias, mayor vida media de las drogas y el riesgo de fracturas, entre otros.

Palabras clave: enfermedad renal por diabetes, tratamiento no insulínico, insulinoterapia.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (94-99)

ABSTRACT

The management of hyperglycemia in the patient with kidney disease (KD) is complex. The strict control of glycemia and risk factors, may avoid the onset and progression of KD, so it is important to achieve strict glycemic targets and select drugs that reduce albuminuria and drop of glomerular filtration. In addition, we should consider that in patients with KD some drugs have proved a direct effect on the kidney, regardless of glycemia reduction. Other factors of the KD itself should be taken into account at the moment of treatment, such as major hydrosaline retention, cardiovascular risk, hypoglycemia risk, major half-life of drugs and fracture risk, among others.

Key words: kidney disease caused by diabetes, non-insulin treatment, insulin therapy.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (94-99)

Especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes; Hospital de Clínicas José de San Martín; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto de la autora: María Florencia Aranguren
E-mail: floraranguren@yahoo.com.ar

Correspondencia: Gral. Venancio Flores 93 (C1405CGA), CABA, Argentina
Tel: (011) 5991-0207

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés

Tratamiento farmacológico

La enfermedad renal por diabetes (ERD) abarca una variedad de situaciones que hay que contemplar al momento de elegir el tratamiento.

Al inicio de la ER el control estricto de los factores de riesgo, incluido el de la glucemia, puede evitar su aparición y progresión. Por lo tanto en esta etapa hay que abocarse a cumplir con las metas glucémicas intensivas y preferentemente indicar drogas que disminuyan la microalbuminuria y la caída del filtrado glomerular (FG).

A medida que el FG cae, aumenta el riesgo de hipoglucemias, cuya presencia tiene efectos adversos cardiovasculares y conforman un factor de riesgo para la morbimortalidad car-

diovascular, por lo cual hay que evitarlas. Por lo tanto, en etapas avanzadas de enfermedad renal elegir drogas que se asocien a menor riesgo de hipoglucemia es una buena alternativa¹.

Por otro lado, esta patología compleja obliga a tener en cuenta otros factores propios de la ER que son determinantes al indicar el tratamiento farmacológico, como por ejemplo la mayor retención hidrosalina, el riesgo cardiovascular aumentado, el mayor riesgo de hipoglucemias, la mayor vida media de las drogas y el riesgo de fracturas, entre otros.

Tratamiento no insulínico

En la actualidad el tratamiento oral de la dia-

betes mellitus tipo 2 (DM2) se basa, en la mayoría de las guías, en considerar a la metformina como la droga de elección de inicio, salvo que exista contraindicación para la misma. La principal contraindicación para la indicación de metformina es, sin dudas, el deterioro del FG. Si bien no existe un consenso unánime en cuanto al punto de corte para su suspensión, en los últimos años la mayoría de las guías concuerda en una mayor tolerancia para la suspensión de la metformina debido a que es una droga que ha demostrado efectos beneficiosos independientes del descenso de la glucemia, y por otro lado, el riesgo de acidosis láctica es bajo. En la Tabla 1 se resumen las indicaciones de suspensión según las diferentes entidades^{1,2,3,4}.

En el año 2016 la *Food and Drugs Administration* (FDA) actualizó la recomendación de suspensión de metformina en concordancia con las otras entidades, tomando en cuenta suspender con el filtrado menor de 30 ml/min/1,73 m², no aconseja iniciar entre 30-45 ml/min/1,73 m²; si el paciente ya la estaba tomando, indicar la mitad de la dosis. Otras sugerencias de otras normas son obtener un filtrado antes de iniciar la droga, no iniciar la medicación con filtrado menor de 45 ml/min/1,73 m², repetir el FG anualmente o más frecuentemente a pacientes de riesgo como los ancianos, suspender la metformina antes de la administración de contrastes iodados con filtrado menor de 60 ml/min/1,73 m² y reiniciar luego de 48 hs tras obtener una confirmación analítica de estabilidad de la función renal³.

En la actualidad se encuentra en fase de

investigación una formulación de metformina llamada Met DR, que presenta escasa absorción sistémica, con efecto predominante sobre el intestino. Probablemente esta nueva metformina podrá indicarse a pacientes con deterioro renal avanzado⁵.

Para la elección de la segunda droga antidiabética, en casos de no alcanzar las metas glucémicas con metformina o si la misma estuviera contraindicada, para individualizar el tratamiento debe considerarse una serie de factores^{1,6}:

- El riesgo de hipoglucemia.
- Si debe aumentar o bajar de peso.
- El riesgo cardiovascular.
- Las contraindicaciones según la farmacocinética o farmacodinamia de la droga.
- Los efectos adversos.
- El costo.

Además en pacientes con ER hay que considerar que algunas drogas han demostrado un efecto directo sobre el riñón, más allá del descenso de la glucemia, por ejemplo los inhibidores SGLT-2 (cotransportador de sodio-glucosa tipo 2) que reducen la reabsorción tubular de glucosa, la presión intraglomerular y disminuyen la albuminuria y la caída del FG^{7,8}. Los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 también reportaron efectos beneficiosos sobre el riñón en diversos estudios^{9,10}.

En la Tabla 2 se esquematizan todos los grupos de drogas antidiabéticas con respecto a los diferentes estadios de enfermedad renal. El color blanco significa que la droga puede ser utilizada, el gris oscuro con precaución y el negro que está contraindicada¹.

| | Fabricante (prospecto) | FDA Filtrado ml/min/m ² | Guías SAD | KDOQI Y ADA Filtrado ml/min/m ² |
|---------------------------|---|---|---|--|
| Función renal | Contraindicación: hombres: Cr >1,5 mg/dl mujeres: Cr >1,4 mg/dl | Contraindicación: <30 no iniciar con menos de 45. Si la toma, reducir dosis a 1g/día | Contraindicación: hombres: Cr >1,5 mg/dl mujeres: Cr >1,4 mg/dl | Precaución: FG 45 a 30 dosis máxima de 1 g/d suspensión <30 |
| Medio de contraste | Suspender | Suspender | Suspender | Suspender 48 h antes y después |

Cr: creatinina; Cl de Creat: clearance de creatinina; FG: filtrado glomerular; h: hora.

Tabla 1: Sugerencias extraídas de las guías de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), *Food and Drugs Administration* (FDA), prospectos de la droga, normas *National Kidney Foundation*. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and Chronic Kidney Disease* (KDOQI) y guía de la *American Diabetes Association* (ADA), con respecto a la contraindicación o precaución en el uso de metformina.

| | Clearance de creatinina (ml/min) | | | | |
|----------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------|------------------------|-------------|
| | ≥ 60 | 60-45 | 45-30 | 30-15 | < 15 ó dial |
| Metformina | | | | | |
| Sulfonilureas | | | | Glipizida y gliclazida | |
| Repaglinida | | | | | |
| Pioglitazona | | | | | |
| GLP-1 ag | | | | | |
| (-) DPP-4 | | | | | |
| (-) SGLT-2 | | Canagliflozina y empagliflozina | | | |
| Insulina | | | | | |

Tabla 2: El color blanco representa que la indicación del fármaco no merece mayor cuidado con respecto al filtrado; el color gris oscuro significa que debe tenerse precaución, ya sea por ser drogas capaces de producir hipoglucemias (como es el caso de la glipizida, gliclazida y repaglinida) o por generar retención hidrosalina y edemas (pioglitazona), etc.; el color negro indica que la droga o familia de drogas se encuentra contraindicada en el filtrado glomerular señalado. Adaptado de las normas KDOQI.

Sulfonilureas y repaglinida

La gliclazida y glipizida son las sulfonilureas (SU) de elección ante el deterioro del FG, dado que presentan una menor vida media y no generan metabolitos activos, condiciones que disminuyen el riesgo de hipoglucemia en comparación con el resto de las SU. De hecho algunos trabajos indican que la gliclazida MR presenta aproximadamente un 50% menos de riesgo de hipoglucemias que la glimepirida¹¹. Incluso otros estudios evidenciaron que la gliclazida no presenta un riesgo significativamente mayor de hipoglucemias que los inhibidores de la DPP-4 (dipeptidilpeptidasa-4)¹². Otro punto a favor de esta droga es que algunos trabajos evidenciaron que el riesgo de mortalidad cardiovascular es menor con gliclazida que con otras SU¹³. Cabe destacar, entonces, que la gliclazida constituye una

buena opción dentro de la familia de las SU para el tratamiento de los pacientes con ER.

La repaglinida también es una opción válida sobre todo en casos de hiperglucemia postprandial.

Las normas *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* de la *National Kidney Foundation* (KDOQI) avalan la indicación de la glipizida, gliclazida y repaglinida para todos los estadios de ER. Sin embargo, la precaución a tener en cuenta en estos casos es el riesgo de hipoglucemias, por lo que debe considerarse disminuir la dosis a medida que el filtrado cae como una medida de prevención¹. En la Tabla 3 se resumen las principales características farmacocinéticas de las SU y las recomendaciones de las normas KDOQI y de la ADA con respecto a la indicación o suspensión para pacientes con ER^{11,14}.

| Droga | Vida media | Vida media de los metabolitos activos | Excreción | Recomendación KDOQI y ADA |
|---------------|------------|---------------------------------------|-----------|--|
| Glibenclamida | 5 -7 hs | 10 hs metabolito activo | 50% renal | Suspender con FG <de 60 |
| Glimepirida | 5-8 hs | Activo 3-6 hs | 80% renal | Utilizar con dosis bajas y precaución de hipoglucemias |
| Glipizida | 2-4 hs | Inactivo | 70% renal | Precaución de hipoglucemias |
| Gliclazida | 10 hs | Inactivo | 65% renal | Precaución de hipoglucemias |

Tabla 3: Farmacocinética de las sulfonilureas y recomendaciones para pacientes con enfermedad renal según la *American Diabetes Association (ADA)*¹³ y las normas *National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and Chronic Kidney Disease (KDOQI)*¹.

Pioglitazona

Esta tiazolidindiona no presenta contraindicación por FG en ningún estadio de disfunción renal. Sin embargo, cabe tener en cuenta que provoca demostrada retención hidrosalina, edemas, insuficiencia cardíaca congestiva y fracturas, efectos adversos que serán más peligrosos cuanto menor sea el filtrado del paciente¹.

Drogas relacionadas con incretinas

En este ítem se mencionan dos grupos de drogas: los agonistas del receptor de GLP-1 (*glucagon like peptide*) y los inhibidores de DPP-4. Las primeras son exenatide y liraglutide, drogas inyectables, ambas contraindicadas con filtrado menor de 30 ml/min/1,73 m². Dado que son drogas que como efecto adverso causan náuseas y vómitos hay que tener en cuenta que los pacientes que las consumen pueden

presentar algún grado de deshidratación si no son alertados al indicarlas. El estudio LIRA-RENAL evidenció seguridad en la administración de liraglutide para pacientes con FG entre 30 y 60 ml/min/1,73 m², sin alterar la función renal ni producir más hipoglucemias que en el grupo placebo¹⁵. Si se tiene en cuenta que los pacientes en este estadio de ER presentan una elevada incidencia de eventos cardiovasculares y el estudio *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)* mostró una disminución de los mismos¹⁶, este análogo del GLP-1 es una buena alternativa para pacientes con FG hasta 30 ml/min/1,73 m².

Los inhibidores de DPP-4 pueden indicarse en todos los estadios de enfermedad renal, sólo que algunos de ellos requieren ajuste de dosis según el filtrado. En la Tabla 4 se resu-

| Drogas | FG >50 ml/min | FG 30-50 ml/min | FG <30 ml/min hemodiálisis |
|----------------|---|--------------------------|----------------------------|
| Exenatide | 5 µg sc x 2 60 min antes almuerzo y cena. Mantenimiento =10 µg sc | No se ajustan | Contraindicado |
| Liraglutide | 0,6 mg sc sin relación/comida. Mantenimiento =1,2-1,8 mg | | |
| Sitagliptina | 100 mg. Sin relación/comida | 50 mg | 25 mg. No se remueve x HD |
| Saxagliptina | 2,5-5 mg. Sin relación/comida | 2,5 mg | 2.5. Removido x HD |
| Vildagliptina | 50 mg dos veces por día | 50 mg/día | 50 mg/día |
| Teneligliptina | | 20 mg. No modifica dosis | |
| Linagliptina | | 5 mg. No modifica dosis | |

HD: hemodiálisis.

Tabla 4: Ajuste según el filtrado glomerular de las drogas relacionadas con incretinas. Adaptado de las guías de la *National Kidney Foundation 2012*.

men los ajustes de las drogas relacionadas con incretinas¹.

Inhibidores de SGLT-2

Este grupo de drogas es novedoso desde el punto de vista de su mecanismo de acción y también porque presenta efectos beneficiosos independientemente de la disminución de la glucemia, por ejemplo, la reducción del hiperfiltrado glomerular, la microalbuminuria y la mortalidad cardiovascular, en el último de los casos en pacientes con enfermedad cardiovascular previa⁷. Por lo tanto son una excelente elección para estadios iniciales de enfermedad renal, sin embargo no para estadios avanzados. La dapagliflozina se encuentra contraindicada en pacientes con filtrado menor de 60 ml/min/1,73 m², y la canagliflozina y empagliflozina con filtrado menor de 45 ml/min/1,73 m². Ambas requieren ajuste de la dosis entre 45 y 60 de FG¹⁴. Debe tenerse en cuenta a la hora de indicarlas en pacientes con ER establecida que existe reporte de aumento de la tasa de fracturas con la utilización de estas drogas.

A modo de síntesis, y teniendo en cuenta un enfoque clínico, cabe resaltar que la elección de los fármacos no insulínicos son una buena opción para pacientes con hiperglucemias moderadas o leves. Aquellos con hiperglucemias severas deben ser insulinizados. Por otro lado, debe tenerse en cuenta el peso del paciente; por ejemplo los inhibidores de DPP-4 son una excelente alternativa para aquellos con sobrepeso en todos los estadios de enfermedad renal por su neutralidad o GLP-1 por disminuir el mismo, sin embargo, ante casos de desnutrición o pérdida de peso el tratamiento de elección debe ser la insulina sin dudas.

Insulinoterapia

No existen contraindicaciones relacionadas con la indicación de ninguna insulina en particular con respecto al filtrado renal.

Un punto de interés es que las nuevas insulinas, con vida media más prolongada como

ser glargina U-300 ó degludec, evidenciaron según algunos estudios una menor tasa de hipoglucemias, incluyendo a los pacientes con deterioro del filtrado¹⁷.

La indicación de una u otra insulina debe guiarse por el monitoreo, las características del paciente y el conocimiento de los perfiles farmacocinéticos de las moléculas.

Para aquellos con DM1 la insulinoterapia de elección debe ser el tratamiento intensificado, mediante el cual el paciente coloca una o más dosis de insulina basal (NPH, detemir, glargina o degludec), más correcciones que deben realizarse con insulinas preferentemente ultrarrápidas dada su menor tasa de hipoglucemias en comparación con la regular o corriente. Los análogos de insulina ultrarrápidos disponibles son glulisina, lispro y aspártica. La corrección con los mismos debe efectuarse en base a la glucemia que presenta el paciente más el conteo de los hidratos de carbono que ingerirá.

Para pacientes con DM2 la insulinoterapia puede indicarse en cualquier momento de la enfermedad, en forma transitoria o permanente, asociada a otros agentes o con un esquema intensificado, de acuerdo a las características del individuo.

Con respecto a la insulinoterapia del paciente que recibe tratamiento renal sustitutivo, cabe considerar que la dosis de insulina puede variar entre el día de diálisis y el día sin la misma. Otro punto a tener en cuenta es el horario de colocación y se aconseja que la insulina basal se administre después del turno de diálisis. Sin embargo, como en la mayoría de los casos, debe ser el monitoreo glucémico el que guíe el tratamiento individualizado de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis 2012; 60(5):850-886.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl 1).

3. Metformin-containing drugs: Drug Safety Communication. Revised warnings for certain patients with reduced kidney function https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm494829.htm?source=5govdelivery&utm_medium=5email&utm_source=5govdelivery. revisado 20/03/2017
4. Frechtel G, Litwak L, et al. Guía del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad Argentina de Diabetes. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2010; 44 (5): 366-367.
5. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, et al. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies. *Diabetes Care* 2016; 39(2):198-205.
6. Davies M, Chatterjee S, Khunti K. The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 2016; 8: 61-81.
7. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129(5): 587-597.
8. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, et al. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:368-375.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):311-22.
10. Cooper ME, Perkovic V, McGill JB, et al. Kidney disease end points in a pooled analysis of individual patient-level data from a large clinical trials program of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(3):441-9.
11. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *AMS* 2015; 11(4): 840-848.
12. Mbanya JC, Al-Sifiri S, Abdel-Rahim A, et al. Incidence of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with gliclazide versus DPP-4 inhibitors during Ramadan: A meta-analytical approach. *Diabetes Res Clin Pract* 2015 Aug; 109(2):226-32.
13. Monami M, Balzi D, Lamanna C, et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007 Sep; 23(6):479-84.
14. Tuttle K, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37:2864-2883.
15. Davies M, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and safety of liraglutide vs placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2016; 39(2):222-230.
16. Marso S, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 July 28; 375(4): 311-322.
17. Senior P, Escalada J, Halimi S, et al. Glycemic control and hypoglycemia benefits with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) extend to people with type 2 diabetes and mild-to-moderate renal impairment. *Canadian Journal of Diabetes* 2016; 40(5): S47.

JORNADAS

HIPOGLUCEMIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

HYPOGLYCEMIA IN PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Gabriela Medek

RESUMEN

El control glucémico estricto demostró disminuir la incidencia y progresión de las complicaciones crónicas, con el consecuente incremento del riesgo de hipoglucemias. Actualmente la Asociación Americana de Diabetes clasifica: Nivel 1: alarma de hipoglucemia <70 mg/dl; Nivel 2: hipoglucemia clínicamente significativa <54 mg/dl; Nivel 3: hipoglucemia severa en la cual, sin especificar el valor de glucemia, se requiere la ayuda de terceros o se presentan alteraciones cognitivas. La hipoglucemia suele ser menos frecuente en pacientes con diabetes tipo 2 que en diabetes tipo 1; se relaciona con alta morbilidad y mortalidad, y representa frecuentemente una de las principales barreras para lograr un óptimo control glucémico. Los pacientes con filtrado glomerular (FG) disminuido (<60 ml/min/1,73 m²) frecuentemente presentan menores requerimientos de insulina y disminución de la degradación de la insulina en los tejidos periféricos, los cuales son factores de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia severa.

Palabras clave: hipoglucemia, enfermedad renal crónica, morbilidad, mortalidad.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (100-102)

ABSTRACT

The strict blood glucose monitoring has proved to reduce the incidence and progression of chronic complications, with the resulting increase of hypoglycemia risk. At present, the American Association of Diabetes classifies: Level 1: warning of hypoglycemia <70 mg/dl; Level 2: clinically significant hypoglycemia <54 mg/dl; Level 3: severe hypoglycemia, in which without specifying the value of glycemia, it is necessary the help of third parties or cognitive alterations appear. Hypoglycemia is usually less frequent in patients with type 2 diabetes rather than type 1 diabetes; it is associated with the high morbidity and mortality, representing frequently one of the principal barriers to attain an optimal glycemia control. Patients with reduced glomerular filtration (GF) (<60 ml/min/1.73 m²) frequently present less insulin requirements and decrease of insulin degradation in peripheral tissue, which are risk factors for the development of severe hypoglycemia.

Key words: hypoglycemia, chronic kidney disease, morbidity, mortality.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (100-102)

Especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes; Médica del Servicio de Diabetes y Nutrición en la Policlínica Bancaria; Consultorio de Diabetes, La Plata, Prov. de Bs. As.; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto de la autora: Gabriela Medek
E-mail: gmedek@hotmail.com

Correspondencia: Acevedo 840 5° piso, Depto. 16 (C1414DJR), CABA, Argentina

Tel: (011) 0221-155401061

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés

Hipoglucemias

La diabetes mellitus (DM) es la causa más frecuente de enfermedad renal (ER) en el mundo. El control glucémico estricto es de gran importancia en estos pacientes ya que se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos que disminuye la incidencia y progresión de las complicaciones micro y macrovasculares, así como también la evolución a la enfermedad renal crónica terminal^{1,2,3}.

La *American Diabetes Association* (ADA) clasifica a la hipoglucemia:

- Nivel 1: alarma de hipoglucemia <70 mg/dl.
- Nivel 2: hipoglucemia clínicamente significativa <54 mg/dl.
- Nivel 3: hipoglucemia severa en la cual, sin especificar el valor de glucemia, se requiere la ayuda de terceros o se presentan alteraciones cognitivas⁴.

La hipoglucemia se relaciona con alta morbilidad y mortalidad, y representa frecuentemente una de las principales barreras para lograr un óptimo control glucémico.

Los eventos de hipoglucemia en pacientes

con DM2 suelen ser menos frecuentes que en los pacientes con DM1, posiblemente debido a la preservación relativa de las células beta con respuestas hormonales contrarregulatorias en los pacientes con DM2⁵. Los eventos agudos de hipoglucemia pueden resultar en un aumento de la actividad adrenérgica, isquemia miocárdica, arritmias cardíacas graves y muerte súbita. Esto explicaría, al menos en forma parcial, el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que estos pacientes presentan^{6,7}.

Independientemente del tipo de diabetes y del tratamiento recibido, la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia severa. El riñón cumple un papel importante en la depuración de la insulina, razón por la cual los pacientes con DM y ERC con filtrado glomerular (FG) disminuido (<60 ml/min/1,73 m²) frecuentemente presentan menores requerimientos de insulina; además, la degradación de la insulina en los tejidos periféricos disminuye en esta población de pacientes⁸. En situación de ERC y uremia coexiste frecuentemente una disminución de la ingesta, con una nutrición subóptima que conduce a un descenso en las reservas de glucógeno⁹. En estos pacientes la gluconeogénesis renal se encuentra disminuida⁸. Finalmente, los fármacos antidiabéticos más frecuentemente utilizados son excretados por vía renal y tienen una vida media prolongada en pacientes con ERC lo cual los predispone a episodios de hipoglucemia. Otros factores predisponentes son: la polifarmacia, edad avanzada, duración de la diabetes, historia de hipoglucemia previa, duración del tratamiento con insulina o neuropatía periférica^{10,11}. La confluencia de estos factores puede contribuir a un mayor riesgo de hipoglucemias.

En Estados Unidos el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2011-2012 señaló que aproximadamente el 19% de los participantes con DM tenía una tasa FG <60 ml/min/1,73 m². La prevalencia de ERC, caracterizada por disminución del FG o presencia de albuminuria, resultó de aproximadamente el 50%¹². Un estudio realizado en Reino Unido de-

mostró que los pacientes con diabetes tuvieron cuatro veces más probabilidades de tener ERC que aquellos sin diabetes (31% vs 6,9%)¹³.

La incidencia y prevalencia exacta de hipoglucemia en pacientes con DM y/o ERC es difícil de definir ya que puede pasar desapercibida o no ser reportada; en general no se detecta en un 25% de los pacientes¹⁴.

La hipoglucemia renal (hipoglucemia asociada en ERC sin otra causa aparente) puede ocurrir espontáneamente en individuos con DM con una incidencia del 1-3%. Moen et al. encontraron que la incidencia de hipoglucemia se incrementa en presencia de diabetes o ERC, siendo mayor el riesgo cuando se encuentran ambas. Entre los pacientes con diabetes, la tasa fue de 10,7 vs 5,3/100 pacientes/mes, mientras que en los pacientes sin DM fue de 3,46 vs 2,23/100 pacientes/mes, para la ERC vs no ERC respectivamente¹⁰. Mühlhauser et al. demostraron que los pacientes con DM1 y ERC tenían una incidencia cinco veces mayor de hipoglucemia severa que aquellos con DM1 y creatinina sérica normal¹⁵.

En las personas con DM2 la frecuencia de hipoglucemias varía según la modalidad de tratamiento y es mayor en los pacientes que reciben insulina o secretagogos de insulina excretados principalmente por el riñón o con metabolitos activos que pueden acumularse en los pacientes con insuficiencia renal¹⁶. La insulina prandial de acción rápida se asocia con mayor frecuencia de hipoglucemia que la insulina basal de acción prolongada. La metformina, las tiazolidinedionas, los inhibidores de la dipeptidil peptidasas-4, los miméticos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y los inhibidores del co-transportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT-2) no aumentan el riesgo de hipoglucemia cuando se usan sin insulina o sulfolinureas^{17,18,19}.

Durante un período de seguimiento de 10 años, Yun et al. demostraron que la presencia de excreción urinaria de albumina >300 mg/día fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo futuro de hipoglucemia severa en pacientes con DM2 con función renal normal o mínimamente disminuida. El mecanismo por el

cual se produce este fenómeno se desconoce¹¹.

En los últimos años se jerarquizó la presencia de hipoglucemia como un factor limitante en el tratamiento de la DM debido a su asociación con aumento del riesgo de morbimortalidad cardíaca.

Si se considera que los pacientes con ERC presentan elevado riesgo cardiovascular, un objetivo primario de tratamiento sería evitar los episodios de hipoglucemias. Por otro lado, la ER es un factor de riesgo de las mismas debido a varios mecanismos (disminución de la depuración de insulina, la gluconeogénesis, el metabolismo y depuración de drogas, y produce disminución de la ingesta); esta situación se incrementa a medida que progresan los estadios de la ER, más aún en presencia de insuficiencia y/o tratamiento sustitutivo. Por lo tanto debe considerarse lo dicho anteriormente para establecer los objetivos glucémicos y el tratamiento en los pacientes con DM y ERC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Luboswsky ND, Siegel R, Pittas AG, et al. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(5):865-879.
2. 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). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-53.
3. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322(7277):15-18.
4. Standards of Medical Care. American Diabetes Association. Glycemic targets. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1): S48-S56.
5. Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Borch-Johnsen K. Frequency and risk factors of severe hypoglycemia in insulin treated type 2 diabetes: a literature survey. *J Diabetes Complications* 2006; 20(6): 402-408.
6. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-72.
7. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, et al. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52(6): 1469-74.
8. Biesenbach G, Raml A, Schemeckal B, et al. Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003; 20(8): 642-5.
9. Snyder RW, Bernds JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17(5): 665-70.
10. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(6):1121-7.
11. Jae-Seung Y, Sun-Hye K, Sun-Hee K, et al. Presence of macroalbuminuria predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1283-89.
12. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2013; 61 (1 Suppl 1): e1-e476.
13. New JP, Middleton RJ, Klebe B, et al. Assessing the prevalence, monitoring and management of chronic kidney disease in patients with diabetes compared with those without diabetes in general practice. *Diabet Med* 2007; 24(4): 364-9.
14. Gerich JE, Mookan M, Veneman T, et al. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 1991; 12(4):356-71.
15. Mühlhauser I, Toth G, Sawicki PT, et al. Severe hypoglycemia in type I diabetic patients with impaired kidney function. *Diabetes Care* 1991; 14(4): 344-346.
16. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 2948-61.
17. Amiel SA, Dixon T, Mann R. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25(3):245-54.
18. Taylor JR, Dietrich E, Powell JG. New and emerging pharmacologic therapies for type 2 diabetes, dyslipidemia, and obesity. *Clin Ther* 2013; 35: A3-A17.
19. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361(18):1736-47.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA, HIPERPARATIROIDISMO Y VITAMINA D

CHRONIC KIDNEY DISEASE, HYPERPARATHYROIDISM AND VITAMIN D

María Jimena Soutelo

RESUMEN

El hiperparatiroidismo secundario (HTP2) es una complicación común de la enfermedad renal crónica (ERC). La consecuencia más frecuente del HTP2 es la enfermedad ósea, pero cabe destacar que niveles elevados de PTH guardan relación directa con enfermedades extra óseas. En pacientes con diabetes y enfermedad renal debe realizarse el seguimiento y control para evitar complicaciones del metabolismo fosfocálcico y disminuir el riesgo de anemia y enfermedad cardiovascular. Los movimientos iónicos pueden observarse en etapas tempranas de la ERC. Se recomienda la medición de calcio, fósforo, PTH, FAL y vitamina D a partir de un FG <60 ml/min y suplementar con vitamina D en valores <30 ng/dl.

Palabras claves: hiperparatiroidismo secundario, alteraciones óseo minerales asociadas a enfermedad renal crónica, mortalidad cardiovascular, PTH, Vit D.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (103-107)

ABSTRACT

Secondary hyperparathyroidism is a common complication of the chronic kidney disease (CKD). The most frequent consequence of HTP2 is bone disease, but it is worth mentioning that elevated levels of PTH correlated directly with extra bone diseases. In diabetic patients and kidney disease, a follow-up and control should be performed to avoid complications of the phosphocalcic metabolism and reduce the risk of anemia and cardiovascular disease. The ionic movements can be observed at early stages of the CKD. Calcium, phosphorus, PTH, FAL and vitamin D measurements are recommended with a GF <60ml/min and supplement with vitamin D if values are <30 ng/dl.

Key words: secondary hyperparathyroidism, bone-mineral alterations associated with chronic kidney disease, cardiovascular mortality, PTH, Vitamin D.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (103-107)

Médica especialista en Endocrinología, Hospital Churrucá Visca, Servicio de Endocrinología; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto de la autora: María Jimena Soutelo
E-mail: mjimenasoutelo@gmail.com

Correspondencia: Uspallata 3400 (C1437JCP) CABA, Argentina

Tel: (011) 47109669

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés

Hiperparatiroidismo

El hiperparatiroidismo secundario (HPT2) es una complicación común de la enfermedad renal crónica (ERC), caracterizada por la excesiva síntesis de hormona paratiroidea (PTH) e hiperplasia glandular. La consecuencia más frecuente del HTP2 es la enfermedad ósea, pero cabe destacar que niveles elevados de PTH guardan relación directa con enfermedades extra-óseas, como un incremento de mortalidad por hipertrofia ventricular y otros eventos cardiovasculares, anemia renal, disfunción inmune, inflamación, debilidad y atro-

fía muscular¹. Las guías *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*² cambiaron el concepto de "osteodistrofia renal" por "alteración ósea mineral asociada con la ERC" (EMO-ERC). El primer término queda restringido a las alteraciones morfológicas y de arquitectura obtenido por biopsia, mientras que el segundo integra todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extra esqueléticas que ocurren en la ERC².

El objetivo de esta revisión es presentar los aspectos más actuales sobre los desórdenes mineral-óseos.

Fisiopatogenia

Alteraciones óseas

A medida que progresa la ERC disminuye la excreción renal de fósforo, la cual conlleva a su retención y estimula la producción del factor de crecimiento fibroblasto 23 (FGF-23) sintetizado por los osteocitos. El FGF-23 inhibe el cotransporte de sodio/fósforo en el túbulo contorneado proximal (TCP), incrementando la excreción de fósforo y disminuyendo la producción de calcitriol a través de la supresión de la enzima 1 α hidroxilasa y de la estimulación de la enzima 24 hidroxilasa que favorece su degradación. Al mismo tiempo, el descenso del FG produce disminución de la actividad de la 1 α hidroxilasa y genera un descenso de la reabsorción de 25 hidroxicolecalciferol por disminución de megalina a nivel de la membrana apical del TCP, provocando un descenso de calcitriol. Este descenso de calcitriol no sólo disminuye la absorción de calcio y fósforo por el intestino, también impide la inhibición de PTH al favorecer su incremento y resultando en el desarrollo del HPT2; este último estimula la excreción de fósforo, al igual que el incremento de FGF-23. Pero en etapas más avanzadas de la ERC se observa una internalización de los receptores de vitamina D (RVD), del receptor sensible al calcio (RSC) y del Klotho/RFGF-23 en paratiroides; todo esto favorece una resistencia dado que el incremento de estas sustancias no inhibiría la PTH conduciendo a un HPT 3 ó refractario^{3,4}.

El HPT2 tiende a mantener la calcemia a expensas de la resorción subperióstica, la producción renal de calcitriol y la reabsorción tubular de calcio; dicha normocalcemia temporal se logra a expensas de las alteraciones del recambio óseo las cuales dependen de la mineralización y la actividad celular ósea. Histológicamente se observa: a) osteítis fibrosa (mineralización normal o incrementada con hiperactividad celular); b) osteomalacia (mineralización disminuida y actividad celular normal baja); c) adinamia ósea (mineralización normal

o disminuida con actividad celular baja) más frecuente en pacientes con diabetes; d) enfermedad ósea mixta (mineralización disminuida con hiperactividad celular); e) cambios mínimos (mineralización normal con actividad celular normal/alta)⁵.

Alteraciones extra-óseas

Las calcificaciones extra-esqueléticas (CEE) son resultado del incremento de fósforo, a través de la vía RunX2, de los mediadores inflamatorios y de la uremia *per se*. Dichas alteraciones favorecen la transformación de las células musculares lisas a células de estirpe osteogénicas, las cuales producen matriz de colágeno que posteriormente se mineralizan y favorecen la calcificación del endotelio, de las válvulas cardíacas y, más infrecuentemente, de los nodos sinusal y auriculoventricular. A su vez, el incremento del FGF-23 estimula el factor de crecimiento fibroblástico-4 (FGF-4) a través de la vía FLC γ - calcineurin NFAT, lo cual es crucial para el desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo. La vitamina D (VD) inhibe dicha vía⁴.

El FGF-23 también inhibe la síntesis de eritropoyetina y las células eritrocitarias, y favorece la aparición de anemia⁴.

Por lo expuesto, observamos que la EMO-ERC, además de ser una enfermedad del hueso, es un mecanismo promotor de enfermedad cardiovascular.

Laboratorio

Los movimientos iónicos pueden observarse en etapas tempranas de la ERC. La acción fosfatúrica del FGF-23 mantendrá el fósforo en valores normales, el cual comenzará a elevarse cuando se pierda la acción del FGF-23 y PTH⁶. Se recomienda la medición de calcio, fósforo, PTH, FAL y VD a partir de un FG <60 ml/min; la frecuencia de dicha medición dependerá del paciente, de la progresión de la enfermedad y el tratamiento farmacológico, entre otros. La guía de medición se sugiere en la Tabla 1.

| Estadio de ERC | Calcemia/ fosfatemia | PTH | Fosfatasa alcalina | 25 OH vitamina D3 |
|----------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | ----- | ----- | ----- | ----- |
| 2 | ----- | ----- | ----- | ----- |
| 3 | Cada 6-12 meses | Cada 12 meses | ----- | Cada 12 meses |
| 4 | Cada 3-6 meses | Cada 6-12 meses | Cada 6-12 meses | Cada 12 meses |
| 5 | Cada 1-3 meses | Cada 3-6 meses | Cada 3-6 meses | Cada 12 meses |
| 5D | Cada mes | Cada 3 meses | Cada 3 meses | Cada 12 meses |

Tabla 1: Frecuencia sugerida de medición de metabolismo fosfocálcico. Adaptado y modificado de: Bellorin-Font E, et al. Nefrología 2013; 33 (Suppl 1):1-28.

Con respecto a los valores de VD existen importantes variaciones estacionales, considerándose deficiencia un valor <15 ng/dl e insuficiencia entre 15-30 mg/dl (sin acuerdo universal aún). Se recomienda suplementar con VD en valores <30 ng/dl, tomando un valor >30 ng/dl como objetivo terapéutico^{1,3,6}. Tanto la calciuria como la fosfaturia y los marcadores de recambio óseo (de formación o de resorción) carecen de valor diagnóstico y pronóstico en los pacientes con ERC, por lo tanto no se recomienda su solicitud.

Nuevos marcadores

Otros marcadores en investigación son la osteoprotegerina (regulador de la calcificación vascular) y FGF-23 (regula el metabolismo del fósforo y de la VD). Otros marcadores en estudio son: la osteocalcina, osteopontina, proteína GLA de la matriz, fentuína A y Klotho. Todos los marcadores mencionados no son actualmente utilizados en forma rutinaria para el diagnóstico y pronóstico de la ERC⁷.

Estudios suplementarios y biopsia

La densitometría ósea (DMO) por absorciometría de rayos X de energía dual o DEXA (del inglés, *dual energy X-ray absorptiometry*) es un marcador de masa ósea. Si bien provee información sobre "cantidad de masa ósea" no evalúa calidad ósea, por lo cual en pacientes con diabetes presentaría escaso valor diagnóstico. El *score* trabecular óseo (*trabecular bone score*, TBS) mide la arquitectura ósea derivada a partir del DEXA. Así, la DMO y el TBS reflejan diferentes propiedades óseas de cantidad y calidad respectivamente.

La relación de la DMO con el riesgo de fractura en la población con ERC y DM es inconsistente. Las nuevas guías recomiendan realizar la medición de la DMO de modo sistemático en pacientes con ERC, sin embargo la toma de decisión del tratamiento no se realizará en base sólo a la DMO. La DMO es de gran utilidad para el seguimiento de la masa ósea postrasplante o para el estudio de cambios de masa ósea en el mismo paciente⁸.

La biopsia es el "estudio de oro" para la evaluación mineral ósea, sólo indicada para: 1) hipercalcemia e hipofosfatemia inexplicable; 2) fracturas patológicas en ausencia o con mínimo trauma; 3) enfermedad sintomática con clínica incongruente; 4) sospecha de enfermedad ósea inducida por aluminio; 5) previo a paratiroidectomía (PTx); 6) previo al uso de bifosfonatos con disminución de FG y PTH^{1,3}.

Metas

Las metas dependerán del estadio del FG; es importante destacar que el especialista direccionará el tratamiento en base a tendencias y no a valores absolutos. La Tabla 2 muestra las metas bioquímicas según los estadios.

| Laboratorio | Estadio | Metas |
|---------------------|---------|-------------------------------|
| Calcemia (mg/dl) | 1-5 | 8,4-9,5 (hasta 10) |
| Fosfatemia (mg/dl) | 1-5 | 2,5-4,5 (hasta 5 en diálisis) |
| 25 (OH) VD3 (ng/ml) | 1-5 | >30 |
| PTH (pg/ml) | 3 | 35-75 |
| | 4-5 | 70-110 |
| | 5D | 150-300 (evitar <150 ó >500) |

Tabla 2: Metas bioquímicas según estadio renal. Adaptado y modificado de: Bellorin-Font E, et al. Nefrología 2013; 33 (Suppl 1):1-28.

Tratamiento

En todos los estadios el objetivo será mantener niveles suficientes de 25 OHVD utilizando ergocalciferol, colecalciferol o calcitriol. Dado que el tratamiento es muy dinámico será modificable conforme a la tendencia de los valores y no sobre valores absolutos; por lo tanto, el mismo quedará a criterio del especialista.

En los Cuadros 1 y 2 se sintetizan los fármacos utilizados para el tratamiento de la EMO-ERC⁹.

- **Hiperfosfatemia**
 - Dieta estricta
 - Quelantes con calcio (hasta 1500 mg de calcio/día)
 - Quelantes sin calcio (sevelamer)
- **Deficiencia de 25 hidroxivitamina D**
 - Ergocalciferol
 - Colecalciferol
 - Calcitriol
- **Deficiencia de 1,25 dihidroxivitamina D y acción anti-PTH**
 - Calcitriol oral
 - Paricalcitol oral
- **Receptores sensores del calcio**
 - Calciméticos: cinacalcet

- **Bifosfonatos**
 - Contraindicados en FG <30 ml/min.
 - Posible eficacia en pacientes con PTH normalizada y alto remodelado (confirmado con biopsia) pero no hay estudios, se acumulan y el tipo histológico puede cambiar
 - FG <60 pero >30 deberá utilizarse la mitad de dosis y con duración máxima de 3 años
 - Ácido zoledrónico, la infusión durará más de 60 min
- **Denosumab**
 - No contraindicado pues no se elimina por riñón
 - Su acción es reversible
 - Produce hipocalcemia que puede ser severa y favorecer PTH2
 - No utilizar en bajo recambio óseo o hueso adinámico
- **PTH recombinante (teriparatide)**
 - Contraindicada
 - Podría ser útil en adinámica o hipoparatiroidismo postquirúrgico pero no hay estudios
 - Puede producir hipercalcemia e hiperuricemia
- **Calcitonina**
 - No contraindicada, pero no hay estudios
- **Raloxifeno**
 - Contraindicado. El riesgo de trombosis en pacientes con ERC es desconocido
- **Estroncio**
 - Contraindicado. No hay estudios
 - El riesgo de trombosis en pacientes con ERC es desconocido
 - Se discontinuó a partir de agosto de 2017

Cuadro 1: Síntesis de los principales tratamientos del hiperparatiroidismo en la ERC. Adaptado y modificado de: Arbolea L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. Reumatol Clin 2011; 7 (S2):S18-S21.

Cuadro 2: Síntesis del manejo de fármacos de la osteoporosis en la enfermedad renal crónica. Adaptado y modificado de: Arbolea L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. Reumatol Clin 2011; 7(S2):S18-S21.

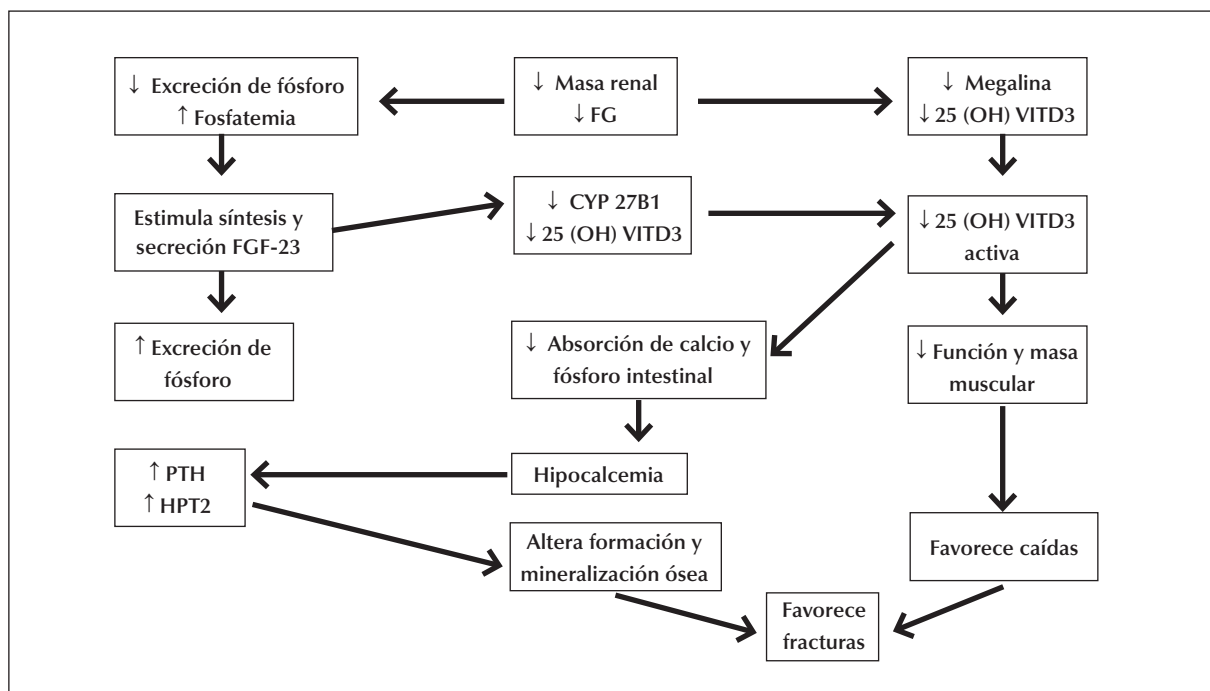


Figura 1: Fisiopatología de la enfermedad renal crónica y metabolismo mineral óseo.

Conclusión

El hiperparatiroidismo, además de ser una alteración del metabolismo fosfocálcico, es una enfermedad sistémica con riesgo de ECV. Se aconseja en pacientes con diabetes que presenten FG <60 ml/min monitorear periódicamente los niveles de calcio, fósforo, PTH, FAL y calcitriol (Tabla 1). El uso de DMO estaría indicado a partir del estadio 3 de la ER¹⁰, pero tendría escaso valor diagnóstico en pacientes con diabetes y enfermedad renal. Consideramos importante tener en cuenta que todo paciente con diabetes que presente un FG <60 ml/min deberá consultar al nefrólogo y desarrollar un tratamiento conjunto para realizar el seguimiento de los trastornos relacionados con las complicaciones de la enfermedad renal, como la anemia y las alteraciones óseas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 (Supl 1): S37-S45.
2. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113:S1-S130.
3. Bellorin-Font E, Ambrosioni P, Carlini RG, et al. Comité de Metabolismo Mineral y Óseo, Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH). Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease (CKD-MBD) in Adults. *Nefrologia* 2013; 33 (Supl.1):1-28.
4. Kuro-o. M. The FGF23 and Klotho system beyond mineral metabolism. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 (Supl 1): S64-S69.
5. Kazama JJ. Chronic kidney disease and fragility fracture. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 (Supl 1): S46-S52.
6. Kramer H, Berns JS, Choi MJ, Martin K, Rocco MV. 25-Hydroxyvitamin D testing and supplementation in CKD: An NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(4):499-509.
7. Alderson HV, Ritchie JP, Green D, et al. Potential for biomarkers of chronic kidney disease-mineral bone disorder to improve patient care. *Nephron Clin Pract.* 2013; 124:141-150.
8. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. *International Journal of Endocrinology* Vol 2014, Article ID 820615, 10. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/820615>.
9. Arboleya L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. *Reumatol Clin* 2011; 7(S2):S18-S21.
10. KDIGO 2016 Clinical Practice Guideline Update on Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of CKD-MBD.

JORNADAS

DISLIPEMIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA. OBJETIVOS DE TRATAMIENTO. USO DE HIPOLIPEMIANTES

DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH DIABETIC KIDNEY DISEASE. OBJECTIVES OF TREATMENT. USE OF LIPID-LOWERING DRUGS

Carlos Buso

RESUMEN

La tasa de dislipemia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) se demostró superior al 60%, presentando variaciones lipídicas pro aterogénicas con alteraciones cualitativas más importantes que las cuantitativas en el riesgo cardiovascular global más allá de la LDL. Para el tratamiento farmacológico, las estatinas o ezetimibe tienen un rol fundamental tanto para la mejoría del perfil lipídico como para la disminución de los eventos cardiovasculares (ECV), no obstante debería ajustarse la dosis en referencia a interacciones farmacológicas. Aún se debate el tratamiento farmacológico con hipolipemiantes en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) más avanzada. En pacientes con IRC, los niveles de colesterol no siempre presentan una relación lineal con los eventos cardiovasculares como ocurre en la población general. En los pacientes con enfermedad renal y diabetes deben tenerse como meta cifras de LDL <100 mg/dl y para aquellos con ECV y enfermedad renal diabética <70 mg/dl.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, dislipemias, hipolipemiantes, eventos cardiovasculares, enfermedad renal diabética.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (108-111)

ABSTRACT

The dyslipidemia rate in patients with chronic kidney disease (CKD) was demonstrated over 60%, presenting lipidic variations proatherogenic with qualitative alterations more significant than quantitative ones in the global cardiovascular risk, apart from the LDL. For the pharmacological treatment, statins or statin/ezetimibe combination play a fundamental role either for the improvement of lipid profile or for the reduction of cardiovascular events (CVE), however, the dose should be adjusted with relation to pharmacological interactions. The pharmacological treatment with lipid lowering drugs in patients with more advanced chronic kidney disease (CKD) is still under discussion. In patients with CKD, the cholesterol levels not always present a linear relations with cardiovascular events, as with the general population. In patients with kidney disease and diabetes, the target LDL should be <100 mg/dl, and for those with CVE and diabetic kidney disease <70 mg/dl.

Key words: chronic kidney disease, dyslipidemia, lipid-lowering drugs, cardiovascular events, diabetic kidney disease.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (108-111)

Médico especialista en Medicina Interna; especialista en Nutrición y Diabetes; especialista en Cardiología, Hospital Municipal de Oncología Marie Curie; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto del autor: Carlos Buso
E-mail: cjbuso@yahoo.com.ar

Correspondencia: Brown 610 1° piso, Depto. A, Morón, Prov. de Bs. As., Argentina
Tel: (011) 4628-9521

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de intereses: el autor declara que no existe conflicto de interés

Dislipemia en pacientes con enfermedad renal diabética

La enfermedad renal crónica (ERC), el síndrome metabólico y la diabetes mellitus comparten un patrón de alteraciones lipídicas clásico: triglicéridos elevados, HDL colesterol bajo y valores de LDL de comportamiento variable¹.

Los estudios de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) demostraron un continuo crecimiento en la tasa de

dislipemia en pacientes con ERC, superiores al 60%, alcanzando cifras mayores al 80% en sujetos bajo diálisis peritoneal². Estas cifras son similares en cantidades absolutas en los sujetos en IRC estadios 4-5 (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, KDOQI), presentando variaciones lipídicas proaterogénicas y debe considerarse que dado que las alteraciones cualitativas son importantes más allá de las alteraciones cuantitativas, la medición

del colesterol no HDL refleja el perfil aterogénico aumentado de lipoproteínas en esta población, lo que juega un rol de importancia en el riesgo cardiovascular global más allá de la LDL³.

La IRC se asocia a dislipemia por mecanismos multifactoriales entre los cuales se observa déficit de acción de lipoproteinlipasa (LPL), de la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) y aumento de la actividad de la HMG-CoA reductasa, reducción de fosfatidilcolina y ceramidas que justifican buena parte de las alteraciones típicas antes mencionadas^{3,4}.

En pacientes con alto riesgo cardiovascular, además del manejo higiénico-dietético en aquellos que no alcanzan los objetivos terapéuticos, debe considerarse como regla el tratamiento farmacológico, donde estatina o estatina/ezetimibe tienen un rol fundamental tanto para la mejoría del perfil lipídico como la disminución de los eventos cardiovasculares (ECV) que constituyen la principal causa de muerte en esta población^{1,5}.

Sin embargo aún se debate el tratamiento farmacológico con agentes hipolipemiantes en pacientes con IRC, particularmente en aquellos con enfermedad renal más avanzada. En pacientes con IRC los niveles de colesterol no siempre presentan una relación lineal con los eventos cardiovasculares, como ocurre en la población general. Además, el patrón de patología cardiovascular puede ser diferente en enfermos renales en estadios avanzados debido a la calcificación y la rigidez vascular, la enfermedad cardíaca estructural y la hiperactividad del sistema simpático, contribuyendo a un incremento del riesgo de arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca. Estas características cardiovasculares del paciente en diálisis podrían, al menos en parte, explicar la menor efectividad de las estatinas en estos enfermos⁶.

El estudio *Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie* (4D Study) con atorvastatina y luego el *A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis An Assessment of Survival and Cardiovascular*

Events (AURORA) con rosuvastatina, que a pesar de la disminución de LDL no se observó una significativa reducción de eventos mayores, en pacientes con diabetes y hemodializados e incluso en el 4D hubo un aumento de ACV fatal⁶. El *Study Heart and Renal Protection* (SHARP) evaluó el papel de las estatinas (simvastatina 20 mg/ezetimibe 10 mg) en el estatus cardiovascular del enfermo renal en pacientes no en diálisis y en diálisis, e indujo una reducción significativa del 17% del riesgo relativo en el objetivo primario de eventos ateroscleróticos mayores en comparación con el grupo placebo. Pero no hay evidencia de que mejore los resultados renales (duplicación de creatinemia) o progresión de la enfermedad renal terminal o la muerte por todas las causas⁷.

Las normas KDIGO recomiendan para paciente con diabetes y ERC con 18-49 años estadios 1-5 no en diálisis (ND) tratamiento con estatinas; en los ≥ 50 años estadios 3-5 ND sugieren tratamiento con una estatina o la combinación de estatina/ezetimibe independientemente de los niveles de LDL (1A); en ≥ 50 años estadios 1-2 aconsejan tratamiento con una estatina independientemente de los niveles de LDL (1B). En los pacientes en diálisis sugieren no iniciar tratamiento con estatina o estatina/ezetimibe (2A) pero continuar el tratamiento si lo recibía previamente al ingreso a diálisis (2C)⁸.

Se asume que a todo paciente con riesgo elevado como aquel con ER se le deben reducir las cifras de LDL a menos de 100 mg/dl, y esto incluye a los pacientes con diabetes. Sin embargo, para aquellos con enfermedad CV declarada y ERD el nivel óptimo de LDL deberá ser < 70 mg/dl⁶.

Estas drogas han demostrado seguridad, sin embargo conforme las propiedades farmacológicas de cada una y su potencia deben establecerse algunas diferencias en cuanto a las dosis máximas y las interacciones farmacológicas, especialmente limitarse el uso de la combinación de estatinas con fibratos^{5,9} (Tabla 1).

| Estatina | Dosis usual | Metabolismo | Dosis IRC estadio 1-3 | Dosis IRC estadio 4-5 | Uso con ciclosporina |
|---------------|-------------|----------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Atorvastatina | 10-80 | Hepático | 10-80 | 10-80 | Sin ajuste |
| Pravastatina | 10-80 | Hepático-renal | 10-80 | 10-20 | Máxima dosis 20 mg |
| Rosuvastatina | 10-40 | Hepático-renal | 5-40 | 5-10 | Máxima dosis 5 mg |
| Simvastatina | 5-40 | Hepático | 5-40 | 5-40 | Sin ajuste |

Tabla 1: Estatinas de uso en Argentina y dosis adecuadas. Adaptado de: NCBI Bookshelf. Dyslipemia in Chronic Kidney Disease.

Otros agentes hipolipemiantes

La evidencia científica se centra en la utilización de las estatinas, no obstante otros agentes comúnmente usados, aparecen como fisiopatológicamente correctos.

- **Ácido nicotínico.** Más allá de sus efectos adversos (*flushing*) no tiene metabolismo renal, eleva el HDL, sin impacto sobre LDL, pero una ventaja a considerarse en los pacientes con insuficiencia renal es su efecto con respecto a la reducción de los niveles de fósforo sin alteración de la calcemia. En este sentido, el laropirant ha demostrado reducciones de LDL en el orden del 18%, triglicéridos (TG) alrededor del 25% con aumentos de HDL mayores del 20%, sin embargo los estudios que compararon estatinas junto con niacina vs solo estatinas no manifestaron beneficios adicionales¹⁰.

- **Fibratos.** Si bien estos agentes tienen impacto en la reducción del flujo plasmático renal efectivo y del filtrado glomerular y se eliminan por vía renal, existe clara evidencia científica

acerca de la reducción de colesterol total (CT) y TG, sin efectos netos en LDL, además de los efectos en la reducción de albuminuria. Esto se cita en un reciente metaanálisis, donde la reducción de los puntos finales cardiovasculares en sujetos con IRC moderada ha sido establecida, efecto que se pierde en sujetos con filtrados superiores a 60 ml/min. Estos agentes resultan especialmente útiles en individuos con efectos adversos o contraindicaciones relacionadas con estatinas^{11,12,13,14,15}.

- **Ezetimibe.** Ha demostrado sumatoria de ventajas en la reducción de LDL con la utilización de menores dosis de estatinas. En el estudio SHARP se evidenció una reducción de eventos cardiovasculares, sin embargo no hubo una rama monoterapia por cuanto no pueden extrapolarse los resultados si esta droga en monoterapia es eficaz^{9,10,11}.

- **Otras drogas.** Los aceites de pescado omega 3, resinas de intercambio de ácidos biliares y los suplementos en coenzima Q10 no han demostrado beneficios en sujetos con IRC¹⁶.

| Agente | Dosis usual | Metabolismo | Dosis IRC estadio 1-3 | Dosis IRC estadio 4-5 | Uso con ciclosporina |
|------------------|-------------|----------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Ácido nicotínico | 500-2.000 | Hepático-renal | Sin datos | Sin datos | Sin datos |
| Gemfibrozil | 600-1.200 | Renal | 600-1.200 | 600-1.200 | Monitoreo |
| Fenofibrato | 40-200 | Renal | 40-160 | 40-60 | Monitoreo |
| Ezetimibe | 10 | Intestinal | 10 | 10 | Monitoreo |

Tabla 2: Agentes hipolipemiantes, no estatina. Dosis adecuadas. Adaptado de: NCBI Bookshelf. Dyslipemia in chronic kidney disease.

Conclusiones

Se observa que el efecto beneficioso del uso de estatinas en sujetos con IRC resulta en disminuir el riesgo cardiovascular.

El tratamiento con estatinas en sujetos con

diabetes e IRC no dialítica y trasplantados renales está recomendado (nivel 1, evidencia A) con los mismos objetivos de control en prevención secundaria.

El manejo intensivo de los lípidos en sujetos

con diabetes e IRC en diálisis no ha demostrado beneficios en la reducción de puntos finales duros (nivel 1, evidencia A). Las estatinas aún son los agentes de elección, no obstante sus dosis deben ajustarse en referencia a interacciones farmacológicas. Los otros fármacos de uso clínico no demostraron mayores beneficios en esta población especial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tannock L. Dyslipemia in chronic kidney disease. En: Endotex (Internet). Editores: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al. June 10, 2015.
2. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United states. *Am J Kidney Dis* 2012; 59-A7 (e1-420).
3. Keane WF, Tomassini Je, Neff DR. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. *J of Atheros Thromb* 2013; 20: 123-133.
4. Saydah S, Bullard MK, Chen Y, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors by obesity level in adults in the United States, NHANES 1999-2010: Obesity (Silver Spring) 2014; 22(8): 1888-1895.
5. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. N°: CD005019. doi: 10.1002/14651858.CD005019.pub4.
6. Edigo J, Más S, Rojas-Rivera J, et al. Abordaje terapéutico a la dislipemia del paciente con enfermedad renal crónica, incluido trasplante renal. *Nefrología Sup Ext* 2013; 4(4): 18-27.
7. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9784):2181-92.
8. KDIGO Clinical practice guidelines for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; (3): 259-305.
9. Bangalore S, Fayad G, et al. Treating to new targets steering, and investigators. Statin and the risk of renal-related serious adverse events: analysis from the IDEAL, TNT, CARDS, ASPEN, SPARCL, and other placebo controlled trials. *Am J Cardiol* 2014; 113 (12):2018-20.
10. Mihaylova B, Schlackow I, Herrington W, et al. Cost-effectiveness of simvastatin plus ezetimibe for cardiovascular prevention in CKD: results of the Study of Heart and Renal Protection (SHARP) *Am J Kidney Dis* 2016; 67(4):576-84.
11. Baigent C, Landray MJC, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection) a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; (9784) 377:2181-92.
12. Boden W, Probstfield T, Anderson B, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(24):2255-67.
13. Kang H, Kim V, et al. Effect of low-dose niacin on dyslipidemia, serum phosphorus levels and adverse effects in patients with chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 2013; 32(1):21-26.
14. Jun M, Zhu M, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(20):2061-2071.
15. Ting R-D, Keech AC, Drury PLM, et al. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: The FIEL Study. *Diabetes Care* 2012; 35(2):218-225.
16. Svensson M, Schmidt K, Jorgensen A, Christensen JH. N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis a randomised, placebo-controlled intervention trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 780-786.

JORNADAS

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL POR DIABETES

CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENT WITH KIDNEY DISEASE CAUSED BY DIABETES

Guillermo Dieuzeide

RESUMEN

La mayoría de los pacientes con diabetes e hipertensión debería tratarse con un objetivo de tensión arterial sistólica <140 mmHg y TA diastólica de <90 mmHg. Menores valores de TA <130/80 mmHg pueden ser adecuados en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardíaca y renal. Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor angiotensina (ARA II) a dosis máxima tolerada se consideran drogas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial; en pacientes diabéticos con un índice albuminuria/creatininuria >30 mg/g la creatinina sérica, el nivel de filtración glomerular y el nivel de potasio deben ser monitoreados. Diferentes estudios observan con estas drogas nefroprotección independientemente de la disminución de la presión arterial alcanzada. No se recomienda utilizar una combinación de IECA con ARA II. Los inhibidores de los canales de calcio son drogas seguras para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes diabéticos con insuficiencia renal.

Palabras clave: enfermedad aterosclerótica cardiovascular, tensión arterial, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor angiotensina, inhibidores de canales de calcio, nefroprotección.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (112-119)

ABSTRACT

Most of the patients with diabetes and hypertension should be treated with a systolic blood pressure <140 mmHg/ and diastolic BP of <90 mmHg. Lower levels of BP <130/80 mmHg can be adequate in patients with high risk of heart and kidney diseases. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blockers (ARA II) at maximum tolerated doses are considered first line drugs in the treatment of hypertension, in diabetic patients with a rate of albuminuria/creatininuria >30 mg/g serum creatinine, the level of glomerular filtration and the level of potassium should be monitored. Different studies observe with these drugs, nephroprotection regardless of the reduction of attained blood pressure. It is not recommended to use a ACEI and ARA II combination. Calcium channel inhibitors are safe drugs for the treatment of hypertension in diabetic patients, with kidney insufficiency.

Key words: atherosclerotic heart disease, blood pressure, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blocker, calcium channel inhibitors, nephroprotection.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (112-119)

Médico especialista en Endocrinología; Jefe del Servicio de Endocrinología y Diabetes Hospital Nuestra Señora del Carmen, Chacabuco Prov. de Bs. As.; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, Argentina

Contacto del autor: Guillermo Dieuzeide
E-mail: dieuzeideg@gmail.com

Correspondencia: San Martín 280, Chacabuco, Prov. de Bs. As., Argentina

Tel: (011) 0235-2426658

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de interés: el autor declara que no existe conflicto de interés

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad aterosclerótica cardiovascular (EAC) -definida como síndrome coronario agudo (SCA), infarto agudo de miocardio (IAM), angina estable e inestable, accidente cerebrovascular (ACV) o enfermedad vascular periférica- es la principal causa de morbilidad y mortalidad en la diabetes. Las condiciones

comunes de comorbilidades (hipertensión arterial y dislipidemia) son factores asociados y la diabetes confiere un riesgo independiente para el desarrollo de esta entidad.

¿Cuáles deberían ser las metas de control de la tensión arterial (TA)?

La mayoría de los pacientes con diabetes e

hipertensión debería ser tratado con un objetivo de TA sistólica <140 mmHg/ y TA diastólica de <90 mmHg. Menores valores objetivos de TA <130/80 mmHg pueden ser adecuados

en pacientes individuales con alto riesgo de enfermedad cardíaca y renal, si éstos no pueden ser alcanzados sin un riesgo adicional atribuible al tratamiento¹ (Tabla 1).

| Población | Edad <50 años | Edad 50-74 años | Edad >75 años |
|--|---------------|---|---------------|
| Población general | <120/80 mmHg | Objetivo inicial 140 mmHg TTo tolerado <130 mmHg | Sin datos |
| Población de alto riesgo (diabetes/riesgo CV incrementado y/o IRC) | <130 mmHg | <130 mmHg en presencia de riesgo CV incrementado o enfermedad renal crónica | <140 mmHg |
| | | <140 mmHg en presencia de diabetes 2 ² | |

Tabla 1: Objetivos de control de de la presión arterial en la población diabética y no diabética en relación a grupo etario. Adaptado de: Chobanian A. Hypertension in 2017: what is the right target? JAMA 2017; 317(6):579-580.

El *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial* (ACCORD) evaluó si establecer un objetivo de TA sistólica en 120 mmHg era superior a establecerlo en menos de 140 mmHg en términos de reducir infarto de miocardio no fatal, ACV no fatal y muerte cardiovascular en pacientes tipo 2 con alto riesgo de EAC. En los resultados finales, el control de la TA intensivo no demostró un descenso significativo de los eventos finales propuestos, excepto en el caso de disminución de la tasa de ACV. Este grupo tuvo el doble de eventos adversos relacionados a la medicación hipotensora, así como mayor frecuencia de hipokalemia e incremento de la creatinina respecto del control. De hecho, el NNT (número necesario a tratar) para prevenir un evento cerebrovascular fue 89 y el número necesario para hacer un daño atribuible al tratamiento fue 50³.

En un metaanálisis en adultos con diabetes tipo 2 comparando objetivos más ambiciosos de presión arterial, límite superior 130 mmHg de sistólica y 80 mmHg de diastólica vs objetivos standard de presión sistólica entre 140-160 mmHg y diastólica entre 85-100 mmHg no se encontró una significativa reducción de la mortalidad global ni de la incidencia IAM. Hubo una reducción del 35% riesgo relativo (RR) de presentar ACV pero la reducción del

riesgo absoluto fue solo del 1% en la rama intensiva y se asoció a eventos adversos como hipotensión y síncope⁴.

¿Cuál sería la primera droga de elección en pacientes diabéticos con hipertensión arterial?

De acuerdo a la posición de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2017¹ debería utilizarse un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor angiotensina (ARA II) a dosis máxima tolerada como drogas de primera línea para tratar la hipertensión en pacientes diabéticos con un índice albuminuria/creatininuria >300 mg/g (evidencia A); en rangos 29-300 mg/g se ha demostrado que dichas drogas retardan el avance a grados más avanzados del deterioro de la función renal. No debe utilizarse una combinación de IECA con ARA II (evidencia A). Si el paciente es tratado con alguno de ellos, la creatinina sérica, el nivel de filtración glomerular y el nivel de potasio deben ser monitoreados.

Una de las primeras evidencias de los beneficios de los IECA en la progresión de la nefropatía diabética fue observada por Lewis et al.⁵ que, al comparar pacientes diabéticos tipo 1 con albuminuria, detectaron una reducción del 48% del RR de duplicar la creatinina y una disminución del 50% del riesgo de muerte,

enfermedad renal terminal (ERT) y diálisis en aquellos tratados con captopril vs placebo. La reducción fue mayor en el grupo con creatininas basales superiores a 2 mg/dl (76%). En pacientes con alto riesgo cardiovascular, que incluyeron un subgrupo importante de diabéticos, los IECA lograron una reducción de eventos macrovasculares ateroscleróticos finales y del desarrollo de macroalbuminuria en comparación a placebo, más allá de los esperados por el sólo descenso de la presión arterial⁶. En 1.513 pacientes diabéticos tipo 2 con albuminuria >300 mg/g, el uso de losartán vs placebo se asoció a una reducción del 28% del riesgo de ERT para casi un mismo nivel de presión arterial medio: 142/74 mmHg placebo, 140/74 mmHg losartán⁷. Similares resultados se obtuvieron en pacientes diabéticos tipo 2 con irbesartán por Lewis et al.⁸ al lograr una reducción del 33% del riesgo de duplicación de la creatinina y una disminución del riesgo de enfermedad renal terminal del 23% en comparación a placebo. Dicha protección fue independiente de la disminución de la presión arterial alcanzada. En un estudio a cargo del Dr. Parving se obtuvo una disminución del 70% del riesgo de aparición de nefropatía diabética clínica definida como la presencia de albuminuria superior a 300 mg/24 hs en pacientes tratados con 300 mg de irbesartán vs placebo⁹.

¿Puede asociarse IECA con ARA II?

Los estudios clínicos demostraron claramente que ambos tipos de drogas no deberían combinarse: en el estudio *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), la combinación de ramipril y telmisartán se asoció a un incremento del riesgo de insuficiencia renal del 33%¹⁰. Asimismo en el estudio *Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* (VA-NEPHRON) cuya población objetivo se constituyó por pacientes con nefropatía diabética avanzada (índice albumina/creatininuria >300 mg/g) demostró que la combinación lisinopril/losartán vs el tratamiento con mono-

terapia (losartán) se asoció a una duplicación del riesgo de desarrollar una insuficiencia renal aguda (12,2 eventos/paciente por año en el grupo combinado vs 6,7 eventos/pacientes por año en monoterapia) y a un mayor riesgo de hiperkalemia¹¹.

¿Son equivalentes IECA con los ARA II en relación a la reducción de mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes?

Hay pocos estudios comparativos IECA y ARA II en cuanto a mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2. Un metaanálisis comparó el efecto de IECA vs placebo y/o droga activa que involucró 35 investigaciones originales (32.827 pacientes) y 13 trabajos comparando ARB2 vs no tratamiento (23.867 pacientes) y concluyó que los IECA significativamente reducen el riesgo de mortalidad global en un 13%, muerte cardiovascular en un 17%, eventos cardiovasculares mayores en un 14%, incluidos infarto de miocardio en un 21% e insuficiencia cardíaca en un 19%. Los ARA II, por su parte, no obtienen reducción significativa de la mortalidad global ni cardiovascular, ni tampoco reducción de eventos cardiovasculares mayores, excepto el caso de insuficiencia cardíaca (30%). Ni los IECA ni los ARA II se asociaron a una reducción del riesgo de ACV en los pacientes con diabetes. La conclusión del mismo fue que los IECA deberían ser la primera línea de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2 con riesgo cardiovascular¹².

No obstante, en otro metaanálisis que involucró 21.871 participantes se detectó un 10% de reducción de eventos cardiovasculares y un 17% de mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial, considerando este grupo de drogas (IECA/ARA II) como clase¹³.

¿Existen alternativas superadoras al uso de IECA para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en diabéticos?

Recientemente un estudio que comparó el uso de enalapril 20 mg como monoterapia vs valsartán más un inhibidor de la neprilisina

(LCZ696, denominado actualmente sacubitrilo/valsartán) en 8.442 pacientes con insuficiencia cardíaca clase II, III o IV (fracción de eyección <40%) demostró que esta segunda combinación se asoció a una reducción del orden del 20% de muerte cardiovascular y un 21% menos de hospitalizaciones debido a insuficiencia cardíaca descompensada¹⁴. Un 35% de la población estudiada tenía diabetes en ambas ramas del tratamiento. Un análisis *post hoc* del mismo estudio sobre 3.778 pacientes diabéticos demostró que la combinación de valsartán/inhibidor de nefrili-sina vs el enalapril en monoterapia redujo en 0,14% a 0,16% la HbA1c en el seguimiento a tres años y al mismo tiempo disminuyó en un 29% la necesidad de emplear insulina en los pacientes con tal afección¹⁵.

¿Cuándo utilizar inhibidores de los canales de calcio?

Los inhibidores de los canales de calcio son drogas seguras para el tratamiento de la hipertensión arterial ya sea como monoterapia o en combinación. Son de elección en pacientes diabéticos, con insuficiencia renal, pacientes ancianos, de raza negra, mujeres en edad fértil, hipertensión del embarazo, hipertensión sistólica aislada y en pacientes con enfermedad coronaria estable. En combinación resultan superiores para prevenir ACV y mortalidad global, y menos efectivos para prevenir insuficiencia cardíaca.

En el estudio *Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) la combinación benazepril-amlodipina fue superior a la combinación benazepril-hidroclorotiazida para reducir eventos finales compuestos de muerte cardiovascular y eventos cardiovasculares. En este estudio el 60% de la población ingresada en ambos grupos tenía diagnóstico de diabetes y los niveles de presión sistólica y diastólica alcanzada fueron similares en ambos grupos¹⁶.

Asimismo en el estudio multicéntrico *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-*

Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA), la rama de tratamiento que incluía amlodipina/perindopril fue levemente superior a la rama de tratamiento atenolol/diuréticos tiazídicos para prevenir eventos cardiovasculares mayores, incluyendo ACV fatales y no fatales, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas. En la segunda rama de tratamiento se observó un incremento de nuevos diagnósticos de diabetes mellitus¹⁷.

¿Son los betabloqueantes equivalentes a los IECA y ARA II en el tratamiento de la hipertensión en la diabetes?

En el estudio *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study* (LIFE) sobre 1.195 pacientes diabéticos con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda, el losartán fue superior al atenolol y se observó una reducción del 33% del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como una disminución del 39% de la mortalidad global con la primera droga¹⁸. Sin embargo, no se detectaron diferencias entre captopril y atenolol en el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)¹⁹, como así tampoco en el estudio *Captopril Prevention Project* (CAPPP)²⁰.

¿Son superiores los betabloqueantes con efecto alfa sobre los betabloqueantes convencionales en el control de la presión arterial en los diabéticos?

Los betabloqueantes carvedilol y labetalol presentan un efecto vasodilatador adicional por bloqueo de los receptores alfa. Son mejor tolerados en pacientes con vasculopatía periférica, ancianos y con insuficiencia cardíaca. En el estudio *The Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives* (GEMINI) que incluyó 1.235 pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión, el carvedilol fue superior al metoprolol, dado que a diferencia de éste no aumentó la HbA1c, mejoró los parámetros de insulinoresistencia y determinó un descenso de la albuminuria urinaria en un 40%²¹.

¿Pueden las drogas hipoglucemiantes orales reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes, alto riesgo cardiovascular y nefropatía diabética?

Después del metaanálisis publicado por Nissen (2007)²², en el que se señaló que la rosiglitazona podía incrementar el riesgo de IAM en la población diabética en un 43% y el riesgo de muerte por ECV en un 64% en comparación a tratamientos alternativos, la *Food and Drug Administration* (FDA) exigió a la industria farmacéutica estudios de seguridad cardiovascular para toda nueva droga; este documento dice textualmente que: "Para establecer la seguridad de una nueva terapia para tratar diabetes tipo 2, los *sponsors* deberían demostrar que la terapia no resulte en un riesgo cardiovascular inaceptable"²³.

El estudio *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin* (TECOS)²⁴ realizado en una población de pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular, utilizando sitagliptina vs placebo, demostró neutralidad con respecto al riesgo de mortalidad cardiovascular. Otro estudio finalizado fue el *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction* (SAVOR-TIMI) en el que se evaluó la adición de la droga saxagliptina vs placebo en una población de diabéticos con antecedentes de ECV y/o múltiples factores de riesgo. Si bien el punto final primario (infarto no fatal, ACV y muerte cardiovascular) fue similar en ambos grupos al final del período de observación, en los puntos finales secundarios se observó un aumento de la internación a causa de insuficiencia cardíaca del orden del 28% en el grupo asignado a saxagliptina²⁵.

Pese a este hallazgo, un estudio observacional realizado en Canadá que incluyó casi un millón y medio de pacientes no demostró que el uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa (IDPP-4) se asociara a mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación a otras drogas hipoglucemiantes²⁶.

En relación a análogos GLP-1, el estudio *Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary*

Syndrome (ELIXA) utilizando lixisenatide vs placebo en pacientes diabéticos tipo 2 que habían sufrido un evento coronario hasta 180 días previos al *screening*, no encontró diferencias significativas entre las dos ramas en relación a los puntos finales de nuevos eventos cardiovasculares, incluida muerte de cualquier causa e insuficiencia cardíaca.

El estudio *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER) incluyó 9.340 pacientes en 32 países con 410 centros involucrados con un seguimiento de 5 años, comparó el evento final primario de muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV en pacientes diabéticos tipo 2 con alto riesgo cardiovascular asignados a una rama tratada con liraglutide vs pacientes asignados a placebo. Los dos grupos recibieron el estándar de atención usual. El 81% de los pacientes había padecido una ECV previa y el 18% tenía múltiples factores de riesgo. Al finalizar el estudio se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular del orden del 22% altamente significativa, con una disminución de la tasa de infartos del 12% (NS) y de ACV del 11%. En este estudio, la diferencia de HbA1c entre ambas ramas fue pequeña (0,4%): la rama liraglutide tuvo un descenso de peso de 2,3 kg promedio con respecto a la rama placebo y hubo una diferencia de 1,2 mmHg en la presión arterial sistólica en favor de liraglutide. No se observaron diferencias en los niveles de lípidos. El otro dato significativo fue el descenso de los eventos; fue más relevante en los pacientes con *clearance* de creatinina <60 ml/min vs los pacientes con *clearance* en rango normal²⁷.

El segundo estudio que empleó análogos GLP-1 y demostró reducción de la aparición de nuevos eventos cardiovasculares fue el SUSTAIN 6 con la droga semaglutide. Se incluyeron 2.735 pacientes diabéticos tipo 2 con ECV establecida, enfermedad renal crónica o ambas asignados a una rama tratada con semaglutide de frecuencia semanal vs placebo. A lo largo de dos años de seguimiento se observó una reducción significativa de los

eventos compuestos de muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV del orden del 26%. Un descenso del 26% de la tasa de infartos no fatales (ns), una reducción significativa del 29% de la frecuencia de accidente cerebrovascular y un incremento leve no significativo de la insuficiencia cardíaca con efectos neutros sobre la mortalidad global²⁸.

Dos estudios que emplearon drogas inhibitoras de SGLT-2 demostraron una significativa reducción de eventos cardiovasculares e insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos tipo 2. El estudio EMPA-REG²⁹ realizado en 7.020 pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular, de los cuales el 99% había padecido evento cardiovascular previo, se asignaron aleatoriamente pacientes a tratamiento con empagliflozina 10 g, una segunda rama recibió empagliflozina 25 mg y una tercera rama placebo más el tratamiento antidiabético convencional. Los pacientes fueron rigurosamente tratados con drogas antihipertensivas y anti-lipemiantes de acuerdo a las guías de práctica clínica. En el grupo asignado a empagliflozina hubo una significativa reducción de la tasa de mortalidad cardiovascular (38% menos eventos). Si bien no se obtuvo una reducción significativa de la frecuencia de infartos no fatales e incluso hubo un incremento del 18% de la tasa de accidentes cerebrovasculares, la reducción de la mortalidad cardiovascular se mantuvo inferior con respecto al grupo placebo. La frecuencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca se redujo un 35% y la mortalidad por cualquier causa fue 32% menor en el grupo asignado a empagliflozina.

En un análisis posterior del mismo estudio se incluyó una población de diabéticos con *clearance* de creatinina promedio de 59 ml/min o menor determinado por MDRD. El punto final primario en este segundo estudio fue un compuesto de eventos renales que incluían la duplicación de la creatinina sérica, la iniciación de terapia de reemplazo renal o la muerte por causa renal. Se observó que el grupo asignado a empagliflozina tuvo una reducción significativa de los eventos renales compuestos del or-

den del 39% con respecto a la rama placebo y la progresión a macroalbuminuria fue 38% inferior y la duplicación de la creatinina ocurrió un 44% menos en la rama asignada a empagliflozina con respecto al placebo. La necesidad de iniciar terapia de reemplazo renal fue reducida en un 55% en el grupo asignado a empagliflozina aunque se observaron tres muertes de causa renal en este grupo con ninguna relación en el grupo placebo. Se evidenció una leve reducción del *clearance* de creatinina en el período inicial de cuatro semanas en la rama tratada con empagliflozina pero posteriormente, en el largo plazo de tres años de duración, la función renal se mantuvo estable en este grupo mientras que se constató un descenso significativamente progresivo de la misma en el grupo asignado a placebo. La conclusión de los autores fue que en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo de eventos cardiovasculares el uso de empagliflozina se asoció a una progresión más lenta de la enfermedad renal con respecto al placebo³⁰.

El estudio CANVAS³¹ con canagliflozina resultó del compuesto de dos estudios: el primero que se llevó a cabo entre 2009 hasta 2012 a fin de evaluar la seguridad cardiovascular de la droga y obtener la autorización de la FDA tuvo como objetivos primarios la reducción de eventos cardiovasculares compuestos (infarto no fatal, ACV y muerte cardiovascular), y el segundo en el que se colocaron como puntos finales la reducción de eventos renales esencialmente la progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria (estudio CANVAS R). Se asignó al azar una rama canagliflozina 150 mg, canagliflozina 300 mg o placebo. En el estudio CANVAS R los pacientes que habían iniciado con 150 mg de canagliflozina podían incrementar la dosis a 300 mg. Al final del estudio, con un período de observación de seis años, se obtuvo una reducción de eventos cardiovasculares compuestos (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular) del 14% en el grupo asignado a canagliflozina. Hubo una reducción no significativa de muer-

te por todas las causas, una disminución no significativa de la mortalidad cardiovascular y de los eventos individuales de infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular. Se observó una reducción manifiesta de los eventos de hospitalización por insuficiencia cardíaca (27%) y una franca reducción de la progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria del orden del 27%. En este estudio

se observó un incremento casi del doble del riesgo de amputaciones infrarotulianas, especialmente en dedos y metatarso, en los pacientes asignados a la rama canagliflozina, aunque en números absolutos éstos fueron de escasa magnitud (unos 6,3/1.000 pacientes por año vs 3,4/1.000 pacientes por año en el grupo placebo). En la Tabla 2 se resumen los resultados de los estudios citados.

| | LEADER | SUSTAIN-6 | EMPAREG | CANVAS |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Número de pacientes | 9.340 | 3.297 | 7.020 | 9.734 |
| Seguimiento | 3,8 años | 2,1 años | 3,1 años | 3,9 años |
| Δ HbA1c | -0,40% | -1,1/1,4% | -0,54/-0,60% | -0,58% |
| Δ TA sistólica | -1,2 mmHg | -3,4/5,4 mmHg | - 4 mmHg | -3,93 mmHg |
| Δ Peso | -2,3kg | -3,6/-4,9 kg | -1,8/-2,2 kg | -1,6 kg |
| Reduccion de eventos CV compuestos | -13% (p:0,007) | -26% (p<0,001) | -14% (p:0,04) | -14% (p<0,0001) |
| Muerte cardiovascular | -22% (p:0,007) | -2% (ns) | -38% (p<0,001) | -13% (ns) |
| IAM no fatal | -14% (ns) | -26% (ns) | -13% (ns) | -15% (ns) |
| ACV | 14% (ns) | 39% (p:0,04) | +18% (ns) | -10% (ns) |
| Insuficiencia cardíaca | -13% (ns) | +11% (ns) | -35% (p:0,002) | -33% (ns) |
| Muerte por cualquier causa | -15% (p:0,02) | +0,05% (ns) | 32% (<0,001) | 13% (ns) |

Tabla 2: Ensayos clínicos randomizados con drogas hipoglucemiantes orales que han demostrado reducción de eventos cardiovasculares compuestos y de mortalidad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Cardiovascular disease and risk management. Standars of medical care. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl 1):S57-S87.
- Chobanian A. Hypertension in 2017: what is the right target? JAMA 2017; 317(6):579-580.
- The ACCORD study group. N Engl J Med 2010; 362:1575-1585.
- Mc Brien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2012; 172(17):1296-1303.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. The Collaborative study group. N Engl J Med 1993; 329(20):1456-62.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000; 355 (9200):253-9.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeew D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-869.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WH, Berl T, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345:851-860.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The microalbuminuric study group. The effects of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870-878.
- The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk of vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547-49.
- The VA NEPHRON investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013; 369:1892-903.
- Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all cause mortality, cardiovascular deaths and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. JAMA Intern Med 2014; 174(5):773-85.
- Hao G, Wang Z, Guo R, et al. Effects of ACEI/ARB in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled studies. BMC Cardiovasc Disord 2014; 14:148.

14. McMurray JJ, Milton Packer M, Desai S; The PARADIGM HF investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition vs enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004.
15. Seferovic JP, Claggett B, Seidelman SB, et al. Effects of sacubitril/valsartan vs enalapril on glycemic control in patients with heart failure and diabetes: a post hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5 (5):333-340.
16. Jamerson K, Weber M, Bakris G; The ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359(4):2417-28.
17. Dahlof B, Server PS, Poulter NR, et al. The Ascot investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bedroflumethiazide as required in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes-Trial Blood pressure lowering arm (ASCOT-BPA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489):895-906.
18. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B; The LIFE Study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for end point reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311):1004-10.
19. UK prospective study group. Tight blood pressure and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetics. *BMJ* 1998; 317:703-713.
20. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9153):611-6.
21. Bakris G, Fonseca V, Katholi, et al. Metabolic effect of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA* 2004; 292(18):2227-2583.
22. Nissen SE, Wolsky K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457-71.
23. Food and Drug Administration U.S Department of Health and Human Services. Center of Drug Evaluation and Research. December 2008: Guidance for industry. Diabetes mellitus: evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes.
24. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; The Teccos Study group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232-42.
25. Scirica B, Bhatt D, Banwald E, Steg G, Davidson J, Hirschberg B; the Savor-Timi Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317-1326.
26. Filion K, Azoulay L, Platt R, et al; the CNODES Investigators. A multicenter observational study of incretin based drugs and heart failure. *N Engl J Med* 2016; 374:1145-1154.
27. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K; the Leader Steering Committee. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-322.
28. Marso SP, Brain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-44.
29. Zinman B, Wanner Ch, Lachin J, et al. Empaglifozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117-2128.
30. Wanner Ch, Inzucchi S, Lachi, et al. Empaglifozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 37:323-334.
31. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canaglifozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* jun 2017(en impresión).

JORNADAS

ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

DIABETIC KIDNEY DISEASE IN PEDIATRIC PATIENTS

Valeria Hirschler

RESUMEN

La albuminuria es un marcador temprano de enfermedad renal; su diagnóstico se define cuando el rango de albumina/creatinina es mayor de 30 mg/g y persiste en al menos dos de tres determinaciones, igual que en la población adulta. Las conclusiones de varios estudios pediátricos son contradictorias; algunos hallan asociación entre obesidad, factores de riesgo cardiovascular y albuminuria y otros no. Se sugiere que la excreción urinaria de albúmina podría estar aumentada en los niños normopeso vs los obesos lo cual podría deberse al incremento de la actividad física en los niños normopeso respecto de los niños obesos. Un estudio en adolescentes con diabetes tipo 2 observó que aquellos que presentaban albuminuria desarrollaban insuficiencia renal en la adultez temprana. En la diabetes tipo 1 se recomienda el *screening* para microalbuminuria anualmente después de los 10 años de edad o a los 5 años del comienzo de la enfermedad y en diabetes tipo 2 al momento del diagnóstico.

Palabras clave: población pediátrica, enfermedad renal, albuminuria, obesidad, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (120-122)

ABSTRACT

Albuminuria is an early marker of the kidney disease, its diagnosis is defined when the range of albumin/creatinine is greater than 30 mg/g and persists in at least two or three determinations like in the adult population. The conclusions of various pediatric studies are contradictory, some find associations between obesity, cardiovascular risk factors and albuminuria and others not. It is suggested that urinary albumin excretion may be increased in children with normal weight vs obese children, likely caused by increased physical activity in children with normal weight compared with obese children. A study in adolescents with type 2 diabetes, observed that those presenting albuminuria, developed kidney insufficiency in the early adulthood. In type 1 diabetes, screening is recommended for microalbuminuria annually after 10 years old or at 5 years from the onset of disease and in type 2 diabetes at the moment of diagnosis.

Key words: pediatric population, kidney disease, albuminuria, obesity, type 1 diabetes, type 2 diabetes.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (120-122)

Hospital Durand, Servicio de Nutrición; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto de la autora: Valeria Hirschler
E-mail: vhirschler@gmail.com

Correspondencia: Maipú 812 (C1006ACL) CABA, Argentina
Tel: (011) 4801-8387

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés

Enfermedad renal diabética en la población infantil

El desarrollo de enfermedad crónica renal es generalmente la culminación de la interacción de diversos factores de riesgo. La albuminuria es un marcador temprano de enfermedad renal; su diagnóstico se define cuando el rango de albumina/creatinina es mayor de 30 mg/g y persiste en al menos dos de tres determinaciones, igual que en la población adulta.

La obesidad representa un ejemplo de estado de multitoxicidad asociado a una mayor susceptibilidad genética y/o reducción del número de nefrones. Por estas razones la obesi-

dad puede iniciar una remodelación renal y/o acelerar la falla renal¹. En los adultos la obesidad es un factor de riesgo de albuminuria y por lo tanto de enfermedad renal. Sin embargo, pocos estudios han examinado la asociación de obesidad y diabetes tipo 2 en el desarrollo de proteinuria en la población general infantil.

Estudios pediátricos examinaron la asociación entre factores de riesgo cardiovascular y albuminuria llegando a conclusiones contradictorias. Distintos estudios encontraron una relación positiva entre obesidad y albuminuria en la población pediátrica^{2,3}. Uno de ellos comparó 79 niños normo-peso con 86 niños

obesos de 13 años de edad y observó que la microalbuminuria se asociaba a obesidad, indicando una probable disfunción glomerular y tubular temprana como consecuencia de la obesidad². Coincidente con este resultado, un trabajo realizado en 588 niños obesos demostró que los niños con síndrome metabólico presentaban mayor prevalencia de microalbuminuria que aquellos sin síndrome metabólico³. Sin embargo, estos estudios se realizaron en población hospitalaria y fueron estudios transversales. Por el contrario, el estudio *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 1999-2004⁴, realizado en Estados Unidos en la población general, demostró que los adolescentes obesos tenían menor prevalencia de microalbuminuria que los no obesos. De acuerdo con estos resultados, un estudio efectuado en nuestro país evaluó la albuminuria en 1.564 alumnos de 9 años de edad en escuelas primarias de la Ciudad de Buenos Aires, y demostró que la presencia de sobrepeso y obesidad fue un factor protector de los niveles elevados de albuminuria (OR, 0,77 [95% CI 0,64-0,92]) ajustado por variables confundentes⁵. Más aún, un estudio reciente en más de 11.000 chicos con diabetes tipo 1 y sobrepeso demostró que los chicos con obesidad presentaban niveles menores de microalbuminuria que aquellos con normopeso (OR 0,6, 99% CI 0,4-1,0)⁶. La explicación de estos hallazgos no se conoce. Se sugiere que podría deberse al incremento de actividad física en los niños normopeso vs los que presentan sobrepeso u obesidad. Los niños normopeso son generalmente más activos que los obesos y como la albuminuria se asocia a la actividad física, la excreción urinaria de albúmina podría estar aumentada en los niños normopeso vs los obesos. Debido a la dificultad de cuantificar la actividad física en la población pediátrica, ya que gran parte de ésta es no programada, es que probablemente se observó una asociación inversa entre microalbuminuria y obesidad en niños. Estos resultados sugieren que los niveles de albuminuria en niños aparentemente sanos no sería una herramienta útil para la identifica-

ción temprana de niños con riesgo de diabetes tipo 2. Deberían realizarse investigaciones longitudinales y randomizadas para confirmar estos hallazgos.

Con respecto a la asociación de albuminuria y diabetes tipo 2 los estudios también son muy controvertidos y difieren sus resultados. Es importante recordar que la diabetes tipo 2 fue, hasta hace pocas décadas, una enfermedad propia de la edad adulta. Sin embargo, con el incremento de la obesidad, la diabetes tipo 2 pasó a formar parte de las enfermedades pediátricas. Por estas razones, el número de pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 es aún pequeño. En una revisión realizada en Canadá en 90 chicos con diabetes tipo 2 se detectó que 14 de 90 chicos (16%) presentaban macroalbuminuria a los ocho años del diagnóstico de diabetes tipo 2⁷. Se realizaron 10 biopsias y se observó que en 9 de 10 biopsias fueron por enfermedad renal compleja autoinmune o glomeruloesclerosis y ninguno por nefropatía clásica de la diabetes⁷. Los autores concluyeron que el diagnóstico de nefropatía diabética en chicos con diabetes tipo 2 no puede determinarse por clínica o laboratorio solamente, sino también debe confirmarse con biopsia⁷. Por otro lado, se realizó un estudio en adolescentes de 15 años con diabetes tipo 2 y se observó que 34% presentaba microalbuminuria⁸. Además los adolescentes con rango albumina/creatinina en el mayor tercil presentaban menor insulino-sensibilidad⁸. Incluso un estudio realizado en Canadá en una población de más de 300 adolescentes con diabetes tipo 2 se observó que el 9,1% de los pacientes que presentaba albuminuria en la adolescencia desarrollaba insuficiencia renal en la adultez temprana⁹. Sin embargo, pese al incremento de la prevalencia de diabetes tipo 2 en pediatría, aún no hay estudios longitudinales y randomizados de esta patología en este grupo etareo para confirmar estos hallazgos.

En la diabetes tipo 1, la Asociación Americana de Diabetes recomienda el *screening* para microalbuminuria anualmente después de los 10 años de edad o a los 5 años del comienzo de

la enfermedad. El diagnóstico requiere dos de tres test positivos para albuminuria en muestras de orina al azar¹⁰. El diagnóstico temprano de microalbuminuria en niños diabéticos tipo 1 es importante ya que existe un tratamiento efectivo para limitar la progresión de nefropatía diabética⁹. Un estudio que comparó 368 adolescentes que no presentaban diabetes con 175 adolescentes con diabetes, se observó que la excreción de albumina fue significativamente menor en los adolescentes sin diabetes (4,0 µg/min) que en aquellos con diabetes tipo 1 (5,0 µg/min)¹⁰. En un estudio realizado en 7.549 diabéticos tipo 1, menores de 20 años de edad y con más de un año de evolución de diabetes, se detectó microalbuminuria persistente en 329 participantes (4,4%)¹². La mayor frecuencia se asoció al tiempo de duración, al incremento de la HbA1c, a la mayor edad, al sexo femenino, a la mayor tensión arterial y al menor IMC. La prevalencia de microalbuminuria fue poco frecuente (<2%) en aquellos participantes con HbA1c <7,5%. Los autores concluyeron que hubo una menor prevalencia de nefropatía en aquellos participantes con mejor control de glucemia y de tensión arterial¹¹. Esto enfatiza la importancia de un *screening* en los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 para asegurar el diagnóstico precoz de microalbuminuria y evitar las complicaciones tempranas¹¹. Los exámenes de orina deben realizarse con una muestra de orina al azar cada seis meses e incentivar al paciente para que optimice los controles de glucemia y normalice la tensión arterial. El tratamiento indicado en pediatría se realiza con IECA.

Como conclusión, debería focalizarse el *screening* en pacientes diabéticos tipo 1 de más de 5 años de evolución para realizar un diagnóstico temprano y evitar la progresión de la enfermedad renal. En el caso de diabetes tipo 2 los resultados son controvertidos, sin embargo el *screening* de albuminuria debería realizarse al diagnóstico de la misma. Deberían efectuarse estudios longitudinales y randomizados en este grupo etario para confirmar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cignarelli M, Lamacchia O. Obesity and kidney disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17(10):757-62.
2. Csernus K, Lanyi E, Erhardt E, et al. Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. *Eur J Pediatr* 2005; 164(1):44-49.
3. Invitti C, Maffei C, Gilardini L, et al. Metabolic syndrome in OB Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30:627-633.
4. Nguyen S, McCulloch C, Brakeman P, et al. Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents. *Pediatrics* 2008; 121(1):37-45.
5. Hirschler V, Molinari C, Maccallini G, Aranda C. Is albuminuria associated with obesity in school children? *Pediatr Diabetes* 2010; 11(5):322-30.
6. Redondo MJ, Foster NC, Libman IM, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes and elevated body mass index. *Acta Diabetol* 2016; 53(2):271-7.
7. Sellers EA, Blydt-Hansen TD, Dean HJ, Gibson IW, Birk PE, Ogborn M. Macroalbuminuria and renal pathology in First Nation youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(5):786-90.
8. Bjornstad P, Maahs DM, Cherney DZ, et al. Insulin sensitivity is an important determinant of renal health in adolescents with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(11):3033-9.
9. Dart AB, Sellers EA, Martens PJ, et al. High burden of kidney disease in youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:1265-71.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl. 1):S11-S63.
11. Rademacher E, Mauer M, Jacobs DR Jr, et al. Albumin excretion rate in normal adolescents: relation to insulin resistance and cardiovascular risk factors and comparisons to type 1 diabetes mellitus patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:998-1005.
12. Daniels M, DuBose SN, Maahs DM, et al. Factors associated with microalbuminuria in 7549 children and adolescents with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2013; 36:2639-45.