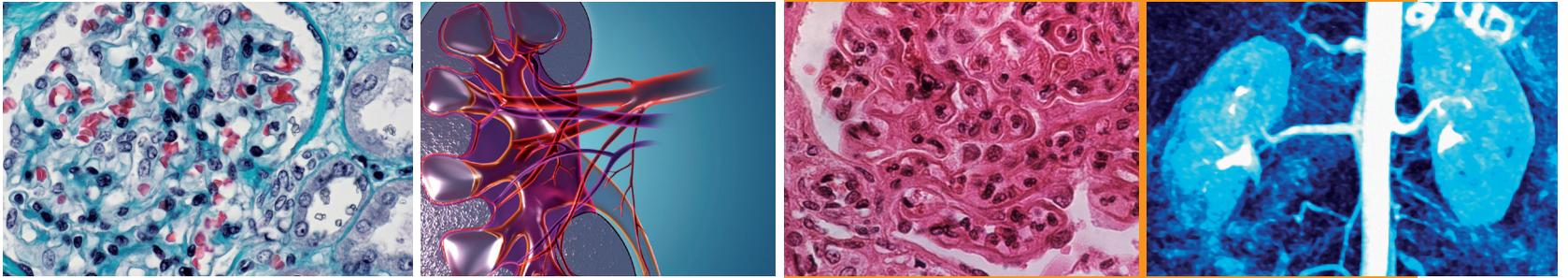


DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA



Epidemiología, patogenia,
factores de progresión y
detección de la nefropatía
diabética

Autores:

Dr. José Luis Górriz Teruel
Dr. Alberto Martínez-Castelao
Dra. Carmen Mora-Fernández
Dr. Juan F. Navarro-González

MÓDULO 1



Título original: *Diabetes y enfermedad renal crónica. Módulo 1. Epidemiología, patogenia, factores de progresión y detección de la nefropatía diabética.*

Autores:

Dr. José Luis Górriz Teruel

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. GEENDIAB. Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Diabética.

Dr. Alberto Martínez-Castelao

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. IDIBELL. Barcelona. GEENDIAB. Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Diabética.

Dra. Carmen Mora-Fernández

Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Dr. Juan F. Navarro-González

Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. GEENDIAB. Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Diabética.

Director del Grupo Editorial Nefrología-S.E.N.:

Dr. D. Carlos Quereda Rodríguez-Navarro

Jefe de Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología



Depósito legal: B-13748-2012

ISBN: 978-84-15134-48-0

PLUSMEDICAL

Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª

08917 Badalona

info@plusmedical.es

Edición patrocinada por Boehringer Ingelheim y Lilly

© Copyright 2012. Grupo Editorial Nefrología

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción, sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.





ÍNDICE

3

Capítulo 1 **Concepto y epidemiología de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus**

Dr. Alberto Martínez-Castelao, Dr. Juan F. Navarro-González,
Dr. José Luis Górriz Teruel

7

Capítulo 2 **Etiopatogenia, fisiopatología e historia natural de la nefropatía diabética**

Dr. Juan F. Navarro-González, Dra. Carmen Mora-Fernández,
Dr. José Luis Górriz Teruel, Dr. Alberto Martínez-Castelao

11

Capítulo 3 **Factores de progresión de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus. Diagnóstico y cribado de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus**

Dr. José Luis Górriz Teruel, Dr. Juan F. Navarro-González,
Dra. Carmen Mora-Fernández, Dr. Alberto Martínez-Castelao







Capítulo 1. Concepto y epidemiología de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus

Dr. Alberto Martínez-Castelao^{1,4}, Dr. Juan F. Navarro-González^{2,4}, Dr. José Luis Górriz Teruel^{3,4}

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. IDIBELL. Barcelona.

² Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

⁴ GEENDIAB. Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Diabética.

IMPORTANCIA DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) ha incrementado su incidencia y prevalencia de forma creciente en los últimos años en todo el orbe. En el año 2004, Wild et al.¹ hicieron una estimación respecto al número global de pacientes diabéticos en el mundo y calcularon que podrían llegar a 366 millones de personas en el año 2025, sobre todo a expensas de la DM tipo 2 (DM2). Curiosamente, entre los 10 países de máximo crecimiento de la DM figuran India, China, Indonesia, Pakistán o Bangladesh, al lado de países «desarrollados» como Estados Unidos, Italia y Japón.

Las repercusiones de la DM sobre la salud de la población se basan en una elevada prevalencia, que implica un coste socioeconómico alto por la aparición a lo largo del tiempo de numerosas complicaciones micro- y macrovasculares conforme avanza la historia natural de la enfermedad. Todo ello acarreará una tremenda comorbilidad que desembocará en tasas de mortalidad muy elevadas en dicha población.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA DM EN ESPAÑA

Estudios recientes han estimado que la prevalencia de la población con DM tipo 1 (DM1) puede calcularse en alrededor del 0,3% de la población total, pero que la de DM2 es mucho más alta, próxima a dos millones de personas.

La distribución de la DM por comunidades autónomas no es uniforme, pues varía con datos ajustados desde un 2,8% en La Rioja y un 3,4% en Asturias hasta un 7,3% en Andalucía y un 8,1% en Canarias².

Algunos estudios han evaluado la prevalencia global de la DM en alrededor del 7% de la población española. Ello depende del criterio diagnóstico de DM. Rodríguez-Paños et al.³ han señalado en el año 2000 una prevalencia de la DM2 del 9,8% en la población española, si se considera la glucemia igual o superior a 126 mg/dl. Si se practicara un test de sobrecarga oral de glucosa en adultos mayores de 29 años, esa prevalencia podría crecer hasta el 10%⁴. Con estos datos estaríamos hablando de 2,5 millones de diabéticos, con un crecimiento en la incidencia de hasta el 3-5% anualmente⁵. En alguna comunidad, como la canaria, la prevalencia de la DM2 ha ascendido hasta situarse próxima al 12%⁶. Un estudio transversal de base poblacional muy reciente, el Estudio Di@bet.es, en el que han participado 5.072 pacientes seleccionados de forma aleatorizada en 100 centros de toda España, con una probabilidad en base al tamaño proporcional en todas las CC. AA., ha mostrado que un 30% de la población estudiada padece algún tipo de trastorno del metabolismo hidrocarbonado y que la prevalencia de DM ajustada por edad y sexo es del 13,8%; además, de ellos, cerca del 50% padece DM no diagnosticada⁷.

TENDENCIAS EN MORBIMORTALIDAD EN LA DM

La mortalidad del diabético es muy elevada en nuestro país, tanto en varones como en mujeres. Datos del Instituto Nacional de Estadística⁸

sitúan esa mortalidad en 3.546 varones y 5.686 mujeres en el año 2000, pero sin duda es mayor si se añaden los casos de fallecimiento incluidos en mortalidad cardiovascular, cerebrovascular o muerte súbita, dentro de los cuales sin duda hay un elevado número de diabéticos.

Con todo ello, el coste global del paciente diabético se ha incrementado en los últimos años y Mata et al. lo han estimado en 2.132 euros por paciente y año cuando existen complicaciones micro- y macrovasculares⁹.

¿PERSISTE LA «PANDEMIA» DE DM?

En 2003 McKinlay et al.¹⁰ hablaban de la DM como de una auténtica «epidemia». Posteriormente, Lipscombe et al.¹¹ han comparado la evolución en la incidencia y prevalencia de la DM en el área de Ontario, Canadá, entre los años 1995 y 2005. La incidencia se incrementó en un 69% y la prevalencia en el 27%, teniendo en cuenta que la mortalidad por diabetes disminuyó un 25%.

En mayo de 2008, *The Lancet* dedicó un número entero a la DM que explicaba en su editorial que el número de pacientes con DM1 se duplicaría en los siguientes 15 años, que el número de adultos diabéticos podía estimarse en aquel momento en 246 millones¹² y que la DM suponía el 6% de la mortalidad global, el 50% de ella de origen cardiovascular. Igualmente, se explicaba que individuos de origen anglosiático emigrados a Europa presentaban antes la DM, que la incidencia de DM1 estimada en Finlandia para el año 2010 ya se había constatado en el año 2000, que 22 millones de niños en todo el orbe presentaban en ese momento DM2, la llamada diabetes *moody*, y que la DM gestacional se presentaba en un 5% de las gestantes. En otras palabras, en 2008 se informaba de que estábamos asistiendo a una «escalada» en el riesgo de DM.

¿CÓMO HA EVOLUCIONADO LA PREVALENCIA DE DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL?

Entre el 25-40% de los pacientes diabéticos presentarán algún grado de nefropatía a lo largo de su evolución, prevalencia que dependerá de numerosos factores implicados en su patogenia (genéticos, grado de control de la glucemia, manejo adecuado o no de la presión arterial, dislipemia, tabaquismo, aparición de microalbuminuria o progresión hacia proteinuria), lo que marcará la evolución hacia la nefropatía establecida¹³.

Aunque hasta fechas recientes se ha considerado que la nefropatía se desarrolla con mayor frecuencia en la DM1, dado que la prevalencia de la DM2 es 10 a 15 veces superior, el resultado es que el 90% de los pacientes diabéticos que inician programas de diálisis son pacientes con DM2. En estudios realizados en grandes poblaciones, la incidencia acumulativa de nefropatía aumenta a lo largo de los años. A los 30 años, el 44% de los pacientes con DM2 presentaron nefropatía, mientras que en aquéllos con DM1 el porcentaje es del 20,2%¹⁴.



DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

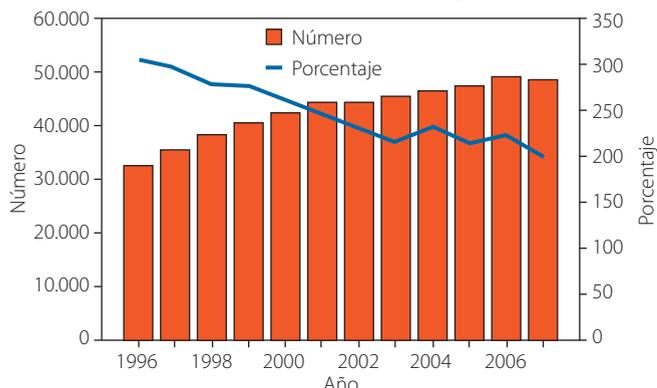
La prevalencia media de microalbuminuria, proteinuria y disminución del filtrado glomerular (FG) en los distintos estudios en pacientes diabéticos puede ser del 36%, el 8% y el 22%, respectivamente. En una cohorte de 24.151 pacientes con DM2 de diversos países, la prevalencia de microalbuminuria y proteinuria fue del 39% y el 10%, respectivamente¹⁵. El estudio NEFRON realizado en Australia¹⁶, con 3.893 diabéticos tipo 2, mostró que la prevalencia de microalbuminuria fue del 27,3% y la de proteinuria del 7,3%. El 22% presentaba una disminución del FG < 60 ml/min/1,73 m². En un estudio realizado en España, este porcentaje también es del 22%¹⁷. En Estados Unidos la prevalencia de microalbuminuria en la DM es del 43%, mientras que la de proteinuria es del 8%¹⁸.

Datos de un registro de pacientes diabéticos en Minnesota mostraron que la duración media desde el inicio de la proteinuria hasta la insuficiencia renal terminal o el inicio de diálisis en pacientes con DM2 es de siete años¹⁹. En el mismo registro, la incidencia de pacientes que desarrollaron enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 fue del 4,2% a los 5 años, del 10,7% a los 10 años y del 16,8% a los 15 años tras el diagnóstico de proteinuria. La incidencia de la ERC estadio 5 se correlacionó con la duración de la diabetes, la duración e intensidad de la proteinuria, el control glucémico, el tipo de tratamiento de la hiperglucemia y la presencia de retinopatía. La prevalencia de proteinuria se incrementa de forma significativa a partir de los 15 años del diagnóstico de la DM. La aparición de ERC estadio 5 se incrementa de forma significativa a partir de los dos o tres años del inicio de la proteinuria²⁰.

Así pues, ¿persiste la pandemia de DM o se encuentra estabilizada como causa de la ERC estadio 5? Friedman et al.²¹ han analizado la evolución de la DM y la nefropatía en Estados Unidos entre los años 1984 y 2003. Los nuevos casos de DM eran 16.000/año en 1984, que pasaron a ser 43.000 pacientes/año en 2003, con un pico máximo de 46.000 pacientes en 1995. La tasa de ERC estadio 5 pasó de 250 por millón de población (pmp) en 1984 a 230 pmp en 2003, con una incidencia máxima de 320 pmp en 1995.

Según estos datos, en Estados Unidos estaríamos asistiendo a una estabilización en la incidencia y la prevalencia de la DM como causa de ERC avanzada (figura 1).

Figura 1 Número y porcentaje de personas*, ajustados por edad > 18 años, con DM que iniciaron tratamiento renal sustitutivo (TRS) por insuficiencia renal crónica terminal (CKD-5) atribuida a diabetes (USA y Puerto Rico, 1996-2007)

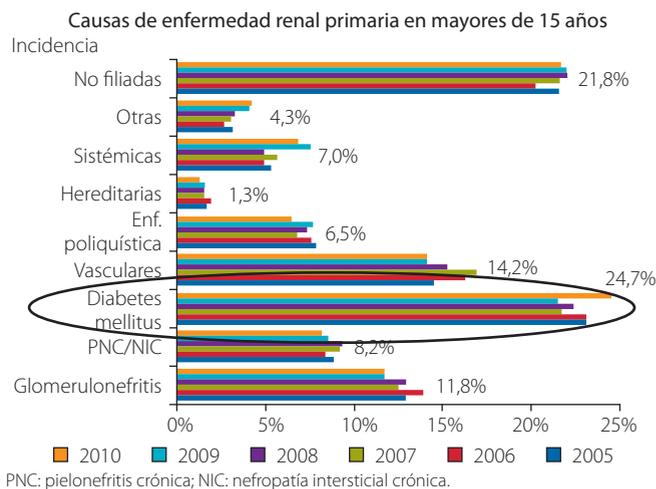


*Por 100.000 personas con diagnóstico de diabetes, ajustados por edad, por método directo, a la población estándar de EE. UU. en el año 2000. MMWR 2010;59(42):1361-66.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y DM EN ESPAÑA (figura 2)

De forma paralela a la «plaga» de DM, hemos asistido a un aumento de la DM como causa de ERC estadio 5 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI).

Figura 2 Registro de la Sociedad Española de Nefrología/Organización Nacional de Trasplantes. Causas de enfermedad renal crónica estadio 5. Datos de 2010



PNC: pielonefritis crónica; NIC: nefropatía intersticial crónica.

Se ha estimado que en nuestro país existe más de un 35% de pacientes con DM2 que presentan microalbuminuria, proteinuria o ERC. Si extrapolamos estos datos a las últimas cifras de población (46,5 millones de habitantes), podríamos estar hablando de más de un millón de diabéticos con afectación renal de diverso grado. El riesgo de aparición de insuficiencia renal se multiplica por 25 en el diabético con respecto a la población no diabética¹³.

El Registro de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) estimó en 1998 que los diabéticos representaban el 21% de todos los pacientes que iniciaban tratamiento sustitutivo renal (TSR) por ERC estadio 5 K-DOQI²². De nuevo el Registro de la SEN cifró en 2004 ese porcentaje en un 23,3%²³, si bien la distribución no es uniforme en todas las comunidades autónomas. Las cifras más bajas son las observadas en La Rioja o País Vasco, mientras que en la Comunidad Canaria estaríamos hablando del 45%, 76 pacientes/millón de habitantes^{24,25}.

Los datos del registro de la SEN de 2009 ofrecían un descenso en la incidencia de la DM como causa de ERC estadio 5, y se estimó en un 21,7 el porcentaje de pacientes que en ese año iniciaron TSR. Parecía, pues, que asistíamos a un ligero descenso de la DM como causa de ERC avanzada²⁶.

De nuevo los datos del registro SEN-Organización Nacional de Trasplantes (ONT) correspondiente a 2010 (XL Congreso de la SEN, Sevilla, octubre de 2011) han puesto en evidencia que la DM continúa siendo la primera etiología «indiscutible» de ERC estadio 5. En dicho año, para una población del censo español de 47.021.031 habitantes y con una población analizada a través de registros no poblacionales de 44.474.711 habitantes, la DM fue la causa de que el 24,7% de los pacientes iniciaran TSR²⁷.

El estudio MERENA (Morbilidad Enfermedad Renal En pacientes Diabéticos y No diabéticos), puesto en marcha por el Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética (GEENDIAB), ha comparado los factores de morbilidad y mortalidad de 1.129 pacientes distribuidos en dos cohortes de pacientes, diabéticos (n = 461) y no diabéticos (n = 668), en estadios 3 y 4 K-DOQI²⁸. Los datos basales del estudio muestran que los pacientes diabéticos tienen más edad y presentan mayor morbilidad cardiovascular (dislipemia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica) que la población no diabética.

Cuando examinamos la mortalidad de esta población, datos comunicados en el Congreso de la SEN de Sevilla, en octubre de 2011, señalan que la mortalidad global de ambas poblaciones a los cinco años de seguimiento es del 16,3% y que es superior en los diabéticos, y más especialmente en el

estadio 4-KDOQI. De los 456 pacientes que a los tres años han finalizado el estudio, el 38% lo ha hecho por inicio de TSR y 118 han fallecido. Las causas de mortalidad son cardiovasculares en el 49% de los pacientes²⁹.

GUÍAS, DOCUMENTOS DE CONSENSO Y RECOMENDACIONES CLÍNICAS PRÁCTICAS

La creatinina plasmática no es el parámetro ideal para medir la función renal, especialmente en el diabético. Por eso recurrimos a la estimación del FG mediante fórmulas, de las que las más utilizadas han sido la de Cockcroft y Gault³⁰ o las llamadas MDRD (derivadas del estudio Modification of Diet in Renal Disease)³¹.

El documento de consenso español estableció primero en 1997³² y luego modificó en 2002³³ unas normas que sirvieran de guía para la detección y el manejo del paciente diabético con nefropatía. En dicho documento se establecieron unos criterios para la detección precoz de la nefropatía en fase de microalbuminuria, tanto en la DM1 como en la DM2, así como en las fases más avanzadas, de nefropatía establecida y normas de manejo integral del paciente (incluidos los factores de riesgo cardiovascular) desde la Atención Primaria a la Especializada.

Un problema habitual en la práctica clínica diaria es la identificación del paciente con ERC. La ERC oculta o «no diagnosticada» es muy frecuente en nuestra población, como revelan datos de diversos estudios (EPIRCE [Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica en España]³⁴, EROCAP [Enfermedad Renal Crónica en Centros de Atención Primaria]³⁵, DIREOC [Detección de la Insuficiencia Renal Oculta]³⁶, entre otros). En esos estudios se pone de manifiesto que la ERC es más frecuente en la población diabética.

Diversas estrategias han intentado identificar tempranamente esas poblaciones en la Atención Primaria, con la finalidad de disminuir las comorbilidades, especialmente la cardiovascular, tan frecuente en el paciente diabético y en el paciente con ERC.

En colaboración con la Sociedad Española de Química Clínica, la SEN elaboró un documento de consenso para establecer la estimación del FG y aplicar así la normativa de detección precoz de la ERC en Atención Primaria³⁷. En los últimos años se han puesto en marcha otras iniciativas para optimizar la colaboración entre la Atención Primaria y la Nefrología, y en 2007 se publicó el Documento de consenso SEN-Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria con esta misma finalidad³⁸, para intentar que los pacientes sean derivados a los servicios y unidades de Nefrología con criterios adecuados, dentro de un marco de colaboración estrecha entre los profesionales sanitarios. Ello es fundamental, muy especialmente en el caso de la DM, por ser la primera causa de ERC avanzada en nuestro medio.

IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD RENAL EN EL PACIENTE CON DM

Las herramientas de diagnóstico más eficientes continúan siendo la determinación del cociente albúmina/creatinina en orina (ver «Documento de consenso sobre proteinuria»³⁹) y la estimación del FG mediante fórmulas adecuadas. Estamos pendientes de la ya inminente publicación de las Guías KDIGO (Kidney Disease Global Outcomes), con las directrices para aplicar la más reciente fórmula de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology)⁴⁰.

IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR

El aspecto más importante de la nefropatía diabética es que tiene carácter pronóstico y es un marcador de morbimortalidad en el paciente diabético. En este sentido, la presencia de microalbuminuria (manifestación más precoz de la nefropatía diabética) es un factor predictor de

desarrollo de nefropatía, tanto en DM1 como en DM2²⁰, y un factor de riesgo cardiovascular⁴¹. Su disminución se asocia a una reducción en los acontecimientos cardiovasculares y renales⁴². Por ello, tanto la presencia de microalbuminuria como la disminución del FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m², en el informe del Joint National Committee⁴¹ y en la Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión/Cardiología (2007)⁴³, son considerados como un factor principal de riesgo cardiovascular y de lesión subclínica de órganos diana, respectivamente.

En el estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), se incluyeron 11.140 diabéticos tipo 2, de los cuales se disponía de albuminuria y FG en 10.640. Durante un seguimiento medio de 4,3 años se observó que, a medida que aumenta la albuminuria y disminuye el FG estimado, el paciente diabético presenta mayor número de acontecimientos cardiovasculares. Para un cociente albúmina/creatinina > 300 mg/g y FG estimado de 60 ml/min/1,73 m², el riesgo de acontecimiento cardiovascular es 3,2 veces mayor y el riesgo de acontecimientos renales es 22 veces mayor, si se compara con pacientes con ambos valores normales⁴⁴.

La presencia de proteinuria en el paciente diabético, incluso con cifras de FG normales, es un potente indicador de una probabilidad alta de progresión de su enfermedad renal y de un significativo incremento en la mortalidad^{45,46}. La proteinuria no sólo es un marcador de riesgo cardiovascular y de deterioro renal, sino que también se ha propuesto como un objetivo de tratamiento. Un análisis *post hoc* del estudio RENAAL (Renal ANgiotensin Antagonist Losartan) mostró que la reducción de la proteinuria en los seis primeros meses de tratamiento fue el predictor más potente de acontecimientos cardiovasculares⁴⁷.

ESTRATEGIA DE CUIDADO INTEGRAL DEL PACIENTE DIABÉTICO

El Sistema Nacional de Salud en España ha desarrollado desde 2006 una amplia estrategia para el cuidado de la DM⁴⁸, basada en cinco apartados fundamentales:

- 1) Estilo de vida saludable en Prevención Primaria.
- 2) Diagnóstico precoz de la DM.
- 3) Tratamiento, adecuación y optimización del seguimiento del paciente.
- 4) Manejo adecuado de complicaciones y situaciones especiales, como la DM gestacional, por ejemplo.
- 5) Programa de educación, investigación e innovación de cara al personal sanitario.

ESTRATEGIAS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y LA DM. OBJETIVOS

El cuidado del paciente diabético ha de ser multifactorial y multidisciplinar^{49,50}, dado que los factores implicados en la aparición y evolución de la nefropatía diabética y la ERC en el diabético son muy diversos y que son muchos los profesionales implicados en el manejo integral de dicho paciente.

Los diversos estudios de que disponemos muestran el incremento progresivo de los pacientes con ERC que necesitan iniciar TSR en todo el mundo. Se está evaluando ese incremento en un 7 a 17%. Es evidente que este incremento provoca toda una serie de problemas logísticos y de estrategia que van más allá del coste económico y social que la DM tiene para la sociedad, y que nosotros, como especialistas que recibimos la avalancha de pacientes, no vamos a dar abasto a la demanda que ya actualmente tenemos planteada.

Solamente cuando tomemos conciencia plena de los aspectos de educación integral del paciente y del profesional sanitario implicado en su cuidado, conseguiremos frenar la avalancha de ERC en el paciente diabético.

DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Por todo lo referido hasta aquí, la SEN y el GEENDIAB pretenden contribuir de una manera práctica a la concienciación del manejo integral del paciente diabético y de su riesgo cardiovascular. Creemos que es muy importan-

te mantener al día los conocimientos adquiridos sobre el manejo de dicho paciente, a la luz de las últimas novedades en el diagnóstico y el tratamiento, así como en la aplicación de los nuevos criterios que van surgiendo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
2. Valdés S, Rojo-Martínez G, Sorriquer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)* 2007;129(18):716-7.
3. Rodríguez Paños B, Sanchis C, García Gosálvez F, División JA, Artigao LM, López Abril J, et al. The prevalence of diabetes mellitus and its association with other cardiovascular risk factors in the province of Albacete. The Vascular Disease Group of Albacete (GEVA). *Aten Primaria* 2000;25(3):166-71.
4. Castell C, Treserras R, Serra T, Goday A, Lloveras G, Sellares L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucosa tolerante test-based population study. *Diab Res Clin Metab* 1999;43(1):33-40.
5. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2000;55:234-41.
6. De Pablos Velasco PL, Rodríguez-Pérez F, Pérez-Moreno JE, Anía-Lafuente B, Martínez Martín FJ, Aguilar JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de insulina en Santa María de Guía. Estudios sobre diabetes mellitus en Canarias. Serie epidemiológica. Servicio Canario de Salud; Las Palmas Gran Canaria 1999.
7. Sorriquer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2011;DOI 10.1007/s00121-011-2336-9.
8. Informe Instituto Nacional de Estadística, Madrid, 2000.
9. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. The cost of type 2 diabetes in Spain: the CODE-2 study. *Gac Sanit* 2002;16:511-20.
10. McKinlay J, Marceaus L. US public health and the 21st century: diabetes mellitus. *Lancet* 2000;356:757-61.
11. Lipscombe L, Hux JE. Trends in diabetes, prevalence, incidence and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet* 2007;369:750-6.
12. The global challenge of diabetes. *Lancet* 2008;371:1723.
13. Martínez-Castelao A, De Álvaro F, Górriz JL. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):S20-4.
14. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000;58:302-11.
15. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG, for the DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int* 2006;69:2057-63.
16. Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *MJA* 2006;185:140-4.
17. De Pablos PL, Ampudia EJ, Conos A, Bergoñón S, Pedrías P. Prevalencia estimada de insuficiencia renal crónica en España en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2010;134:340-5.
18. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(Suppl 2):1-179.
19. Humphrey LL, Ballard DJ, Frohner PP, Chu CP, O'Fallon WM, Palumbo PJ. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A population-based study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1989;111:788-96.
20. Hasslacher CH, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:859-63.
21. Friedman EA, Friedman AL, Eggers P. End-stage renal disease in diabetic persons: is the pandemic subsiding? *Kidney Int Suppl* 2006;(104):S51-4.
22. García López F, Robles R, Gentil MA, Lorenzo Sellarés V, Clèries M, Escayola M, et al., en representación del Grupo de Registros de Enfermos Renales de España. Comparación de la incidencia, prevalencia, modalidad de tratamiento y mortalidad en pacientes con tratamiento renal sustitutivo en cinco comunidades autónomas españolas en el período 1991-1996. *Nefrología* 1999;19:443-59.
23. Arrieta J, Castro P, Gutiérrez Ávila G, Moreno Alia I, Sierra T, Estébanez C, et al. Diálisis and transplant situation in Spain 2004. *Nefrología* 2007;27(3):279-99.
24. Lorenzo V, Martín-Urcuyo R. Análisis epidemiológico del incremento de insuficiencia renal asociada a diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología* 2000;20(supl 5):77-81.
25. Maceira B, López Alba A, coordinadores. ¿Quiénes son y dónde están las personas con diabetes en Canarias? La Laguna (Canarias); PAD (Plataforma Ciudadana de Atención a la Diabetes); 2004.
26. Informe de Diálisis y Trasplante 2009 SEN-ONT. XII Congreso SEN Granada, 15-18 octubre 2010.
27. Informe de diálisis y Trasplante 2010. XI Congreso Nacional de la SEN. Sevilla, 14-17 octubre 2011.
28. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, De Álvaro F, Cases A, Luño J, et al. Baseline characteristics of patients with CKD in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol* 2011;12:53.
29. Górriz JL, Martínez-Castelao A, Portolés JM, J Navarro G, Portolés JM, Cases A, Luño J, et al. Los pacientes con ERC estadios 3 y 4 tienen más posibilidades de iniciar diálisis que de fallecer. Estudio MERENA. Datos finales tras 5 años de seguimiento. Congreso SEN, Sevilla, 15-18 octubre 2011.
30. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
31. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal disease Study group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
32. SEN, SEEN, SED y SEMFYC. Documento de consenso sobre prevención y tratamiento de la Nefropatía Diabética en España. *Nefrología* 1997;17(6):467-74.
33. Asociación Española de Nefrología Pediátrica; Sociedad Española de Diabetes; Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; Sociedad Española de Hipertensión-LELHA; SEMFYC; SEMERGEN; Sociedad Española de Nefrología. Documento de consenso sobre detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España *Nefrología* 2002;22(6):521-30.
34. Otero A, Gayoso P, García F, de Francisco ALM; on behalf of the EPIRCE study group. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):S16-9.
35. De Francisco ALM, de la Cruz JJ, Cases A, de la Figuera M, Egocheaga MI, Górriz JL, et al. Prevalencia de insuficiencia renal en centros de Atención Primaria en España: Estudio EROCAP. *Nefrología* 2007;27(3):300-12.
36. Martínez-Castelao A, Bestard O, Moreso F, Soler M, García-Bayo I, López F, et al. Detection of unknown Chronic Kidney Disease in elderly special populations (DIREOC Study). *J Am Soc Nephrol* 2006;17:147A.
37. Spanish Society of Nephrology. Recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in adults. *Nefrología* 2006;26(6):658-65.
38. Documento de consenso SEN-SEMFYC sobre Enfermedad Renal Crónica. Disponible en: www.senefro@senefro.org.
39. Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Pérez Surribas D, Martínez Castelao A, Bover Sanjuán J; Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 2011;31(3):331-45.
40. Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M, Chen SC, Vassalotti JA, Norris KC, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011;57(3 Suppl 2):S9-16.
41. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
42. Ibsen H, Olsen MH, Watchell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: a LIFE study. *Hypertension* 2005;45:198-202.
43. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
44. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al; on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
45. Adler A, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.
46. Ruggenenti P, Gambaro V, Perna A, Bertani T, Remuzzi G. The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2336-43.
47. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-20.
48. Plan Nacional de Salud e Investigación en Diabetes Mellitus 2006. Ministerio de Sanidad. Madrid 2006.
49. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen HV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):534-42.
50. Gaede P, Parkin HH, Pedersen O. Multifactorial intervention inpatients with type-2 diabetes: long-term effects on mortality and vascular complications. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:43A.



Capítulo 2. Etiopatogenia, fisiopatología e historia natural de la nefropatía diabética

Dr. Juan F. Navarro-González^{1,5}, Dra. Carmen Mora-Fernández², Dr. José Luis Górriz Teruel^{3,5}, Dr. Alberto Martínez-Castelao^{4,5}

¹ Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

² Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. IDIBELL. Barcelona.

⁵ GEENDIAB. Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Diabética.

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La presencia de hiperglucemia crónica es el hecho determinante en la etiopatogenia y la fisiopatología de la nefropatía diabética (ND). A pesar de ello, todavía no conocemos completamente los mecanismos íntimos responsables del desarrollo de la lesión renal por la hiperglucemia, aunque sí sabemos que existen diversos procesos que participan en la patogénesis de la ND desde las fases iniciales, con cambios funcionales y estructurales tempranos que posteriormente conducirán a modificaciones hemodinámicas y a la estimulación de procesos de proliferación e hipertrofia celulares, hasta el establecimiento definitivo de las alteraciones renales que caracterizan los estadios avanzados de la ND (tabla 1).

Vía enzimática del sorbitol

Esta vía enzimática tiene como primera enzima la aldosa-reductasa (AR), presente en diferentes órganos y tejidos, como el ojo, el riñón y los nervios periféricos, que es responsable de la reducción irreversible de la glucosa en sorbitol. Esta vía, que se encuentra usualmente inactiva, en presencia de hiperglucemia y al aumentar los niveles de glucosa intracelular, se activa con la producción creciente de sorbitol, de modo que se inicia su propio proceso metabólico que interfiere con la vía glucolítica normal. La activación de la AR produce daño

celular *per se* y, además, incrementa el daño producido por otros mecanismos, como la activación de la proteína quinasa C (PKC) y la glucosilación proteica¹.

El sorbitol, que difunde difícilmente a través de las membranas celulares, produce un aumento del estrés osmótico intracelular, con el potencial daño tisular por edema celular. Además, se ha sugerido que la oxidación del sorbitol conduce, por una parte, a un aumento en la formación de metilglioxal, un precursor de los productos avanzados de la glucosilación (AGE) que activa la PKC, mientras que, por otra parte, resulta en un aumento de los niveles de NADH (nicotinamida adenín dinucleótido reducido), que favorece la síntesis de diacilglicerol (DAG), lo que ocurre en el daño renal y retiniano pero no en el neuronal. Finalmente, existe una reducción de NADPH, lo cual favorece el estrés oxidativo, acelera los procesos de glucosilación y aumenta la actividad de la vía de las pentosas, y resulta a su vez en la activación de la PKC^{2,3}.

Proteína quinasa C

Esta enzima fosforila diversas proteínas responsables de la transducción de señales intracelulares y participa en la regulación de diversas funciones vasculares, como la contractilidad, la proliferación celular y la permeabilidad vascular. Las alteraciones atribuidas a la activación de la PKC son variadas y dependen de la función de esta enzima en las vías de transducción de señales y en su participación en la regulación de la expresión de diversos genes, incluidos fibronectina, colágeno tipo IV, inhibidor del activador del plasminógeno-1 y factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) y su receptor.

En el contexto de la ND, la isoforma PKC- β 2 es la de mayor interés, dado que en el medio hiperglucémico aumenta su actividad en las células endoteliales, proceso mediado por el aumento en la síntesis de DAG. La PKC- β 2 también activa la fosfolipasa A2 y aumenta la producción de prostaglandina PGE2 y de tromboxano-A2, factores que alteran la permeabilidad endotelial y la respuesta a la angiotensina II (All) en el músculo liso vascular, fenómenos trascendentes en la génesis del daño renal en la diabetes mellitus (DM)⁴.

Productos avanzados de la glucosilación

La formación de AGE se produce por reordenamientos moleculares subsiguientes a la unión de azúcares reductores como la glucosa con diversas moléculas como proteínas. La formación de estos productos aumenta en una proporción mayor a la esperable en función de los niveles de glucemia, lo que sugiere que incluso elevaciones moderadas resultarían en la acumulación sustancial de AGE. Las proteínas modificadas por los AGE pueden encontrarse en diferentes niveles, como el plasma, el compartimento intracelular y en la matriz extracelular.

Tabla 1 Vías metabólicas involucradas en los mecanismos lesivos a nivel renal en la diabetes mellitus

Vía enzimática del sorbitol

- Aldosa reductasa, sorbitol deshidrogenasa, fructosa, diacilglicerol

Proteína quinasa C

- Proteína quinasa C, fosfolipasa A2

Productos avanzados de la glucosilación

- Glioxal, metilglioxal, 3-dexosiglucosona, hidroximidazolona, pentosidina

Estrés oxidativo

- NADPH oxidasa, peróxido de hidrógeno, anión superóxido, superóxido dismutasa

Factores de crecimiento

- Factor de crecimiento transformante- β , factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento del tejido conectivo

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

- Angiotensina II, receptores AT1, receptores AT2 aldosterona

Inflamación

- Monocitos y macrófagos, factores quimiotácticos, moléculas de adhesión, citocinas: IL-1, IL-6, IL-18, factor de necrosis tumoral- α

AT1: angiotensina tipo 1; AT2: angiotensina tipo 2; IL: interleucina; NADH: nicotinamida adenín dinucleótido reducido.



DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

lular; especialmente en la pared arterial, el mesangio, las membranas basales glomerulares, los capilares sanguíneos, la vasculatura retiniana, el cristalino, el perineurium y las fibras nerviosas⁵.

La afectación derivada de los AGE se produce por la alteración de la estructura y la función de las proteínas a las que se unen los azúcares, pero también se debe a la unión a receptores específicos que se expresan en diferentes localizaciones, como en podocitos, células endoteliales y musculares lisas, células mesangiales y células epiteliales tubulares. La unión a estos receptores resulta en la generación de especies reactivas de oxígeno, la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B, la liberación de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) o la interleucina (IL)-1 y 6, la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento, como el TGF- β o el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), y la proliferación de diversas células, como macrófagos, células endoteliales y células del músculo liso arterial⁶.

Estrés oxidativo

La situación en la que existe un exceso de moléculas altamente reactivas con capacidad oxidante se denomina estrés oxidativo. La hiperglucemia es una situación inductora de estrés oxidativo a través de diferentes mecanismos, como las alteraciones del metabolismo mitocondrial o la estimulación de la vía de la NADPH oxidasa. Por otra parte, la elevada actividad metabólica del riñón determina la generación de una importante cantidad de estas moléculas, entre las que destacan las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido. Esta situación se ha relacionado con fenómenos de peroxidación lipídica, oxidación de proteínas, daño de ácidos nucleicos, inducción de factores de transcripción, estimulación de la hipertrofia y proliferación celular, e inducción de apoptosis⁷.

En la ND se ha demostrado una relación directa entre la gravedad de la lesión renal y el grado de estrés oxidativo. Así, el daño oxidativo del ADN en pacientes con ND establecida es mayor que el observado en pacientes con microalbuminuria, mientras que los niveles de peroxidación lipídica es mayor en aquellos individuos con un incremento en la excreción urinaria de albúmina (EUA) respecto a los normoalbuminúricos. Por otra parte, se ha constatado la presencia de productos de glucooxidación y lipooxidación en la matriz mesangial y en las lesiones nodulares glomerulares de pacientes diabéticos. Finalmente, en pacientes con ND se ha evidenciado una reducción de la actividad enzimática de superóxido dismutasa, uno de los principales sistemas de defensa antioxidante⁸.

Factores de crecimiento

Factor de crecimiento transformante- β

El TGF- β es uno de los factores biológicos con mayor capacidad de generación de fibrosis. El papel patogénico de este factor en la ND se fundamenta en la inducción y el mantenimiento de la fibrosis intersticial gracias a su efecto regulador sobre la proliferación celular, así como sobre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular. En situación de hiperglucemia mantenida, la hiperinsulinemia y la activación de diferentes vías metabólicas son potenciales inductores de la sobreexpresión de TGF- β , que inicia los fenómenos moleculares que conducirán a la fibrosis intersticial y la esclerosis glomerular⁹.

Factor de crecimiento del endotelio vascular

El VEGF es un potente mediador angiogénico, cuya función principal es la de mantener la integridad y la viabilidad del endotelio. Los cambios en la tensión de oxígeno, a través de la inducción del factor

inducido por hipoxia 1, son el mecanismo esencial en la regulación transcripcional del VEGF.

En el contexto de la DM, diversos elementos, como los AGE, el factor de crecimiento similar a la insulina, el TGF- β , la IL-1 y la IL-6, representan un estímulo para la producción de VEGF. Estudios en biopsias renales de pacientes con ND han demostrado que en las áreas de glomeruloesclerosis existe una disminución de las células que expresan VEGF. Sin embargo, el daño en las células del epitelio visceral va a producir un aumento de la expresión de VEGF local, con el consiguiente aumento de la permeabilidad vascular y una alteración del funcionamiento de la célula endotelial¹⁰.

Factor de crecimiento del tejido conectivo

El factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) participa en la regulación de procesos de adhesión, migración, mitogénesis, diferenciación y supervivencia celular. Este factor actúa como mediador de muchos de los efectos del TGF- β , como por ejemplo la inducción de la síntesis de matriz extracelular.

El CTGF favorece el daño glomerular a través de un aumento en la producción de proteínas de la matriz extracelular y de la inducción de cambios en la estructura del citoesqueleto. La atenuación de la expresión del CTGF se asocia en modelos animales a una reducción de la expansión de la matriz mesangial y de la glomeruloesclerosis y la fibrosis intersticial¹¹.

Sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina es, posiblemente, el sistema biológico más importante en la patogenia y la fisiopatología de la ND¹². La All es el principal efector de este sistema. Su acción produce un efecto vasoconstrictor predominante sobre las arteriolas eferentes glomerulares, así como un aumento de la presión intraglomerular y de la presión de filtración. Además de estas acciones hemodinámicas, la All posee efectos no hemodinámicos, y favorece el crecimiento y la proliferación celular, la inflamación y la fibrosis. Las acciones de la All se producen a través de la unión a sus receptores tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2). La activación del receptor AT1 es la que media los efectos deletéreos, como son la vasoconstricción y las acciones proinflamatorias, proliferativas y profibróticas. Finalmente, la All estimula la producción de aldosterona, la cual contribuye a los efectos deletéreos sobre el riñón en el paciente diabético.

Inflamación

Son diversos los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la inflamación que intervienen en la patogenia de la ND. Se ha descrito la relación independiente entre la proteína C reactiva (PCR) y la albuminuria en los pacientes diabéticos, así como el hecho de que el aumento de la EUA está significativa e independientemente asociado a los niveles de parámetros inflamatorios. Dentro de las moléculas que participan en este escenario, destacan las citocinas inflamatorias como elementos determinantes del daño renal en la ND¹³.

Modelos experimentales de ND han demostrado un aumento en la expresión renal de IL-1 que se ha asociado con un incremento en la expresión y síntesis de factores quimiotácticos y moléculas de adhesión en las células endoteliales y mesangiales, así como con alteraciones hemodinámicas intraglomerulares, disregulación en la síntesis de ácido hialurónico en las células epiteliales tubulares y aumento de la permeabilidad endotelial. La IL-6 se ha relacionado con alteraciones en la permeabilidad endotelial, proliferación de las células mesangiales y aumento de la expresión de fibronectina. La expresión

renal de IL-6 se relaciona de forma directa con la hipertrofia renal y con la gravedad del daño glomerular y de las alteraciones estructurales en la ND¹⁴. Respecto a la IL-18, se ha relacionado con el incremento de albuminuria y con los cambios en este parámetro durante la evolución de la nefropatía, lo que sugiere que los niveles elevados de esta citocina pueden ser un predictor de disfunción renal temprana en pacientes diabéticos normoalbuminúricos¹⁵. Finalmente, el TNF- α tiene actividades biológicas potencialmente implicadas en el daño renal del paciente diabético: citotoxicidad directa sobre las células renales, inducción de apoptosis, alteración en la hemodinámica intrarrenal, aumento de la permeabilidad endotelial o inducción de estrés oxidativo. En modelos experimentales de DM, los niveles renales de TNF- α se encuentran aumentados, lo que se relaciona con la hipertrofia renal y la hiperfiltración, alteraciones iniciales en el desarrollo de la ND. Asimismo, los niveles de expresión y la excreción urinaria de TNF- α se asocian con la EUA, con un incremento significativo de los niveles de esta citocina en la orina y en el fluido intersticial renal que precede al aumento de la EUA. Finalmente, el TNF- α se relaciona de forma directa e independiente con marcadores de daño glomerular y túbulo-intersticial¹⁶.

HISTORIA NATURAL Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La ND es una complicación que evoluciona de forma crónica y progresiva a lo largo de años, desde las etapas más tempranas, que se caracterizan por la presencia de alteraciones funcionales, hasta la insuficiencia renal terminal, pasando por estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria¹⁷. El estudio de la DM tipo 1, dado que en este tipo es posible determinar el inicio de la enfermedad, ha permitido caracterizar la historia natural de la ND. Sin embargo, en la DM tipo 2 el curso de la afectación renal puede presentar diferencias significativas en las fases previas a la ND establecida, dada la heterogeneidad de esta forma de DM, así como la dificultad en muchos casos de determinar el inicio de la enfermedad¹⁸⁻²⁰.

La incidencia máxima de esta complicación se observa a partir de los 10-14 años del diagnóstico de la DM, mientras que es muy infrecuente el inicio de nefropatía después de 30 años de evolución de la enfermedad. De forma global, aproximadamente un 40-50% de los pacientes con DM tipo 1 desarrollará nefropatía entre 15-30 años desde el inicio de la dolencia, y pueden alcanzar una situación de enfermedad renal crónica terminal después de 8-10 años de la aparición de la proteinuria. Por su parte, en la DM tipo 2, casi la mitad de los casos presentará microalbuminuria ya en el momento del diagnóstico. Finalmente, es importante resaltar que la evolución de la ND se ve afectada por diversos factores que influyen en el desarrollo y progresión de esta complicación, como son los factores raciales y genéticos, el control metabólico y de la presión arterial, el tabaquismo o los cuidados básicos iniciales que haya recibido el paciente.

El curso evolutivo de la ND puede dividirse en cinco estadios (tabla 2):

- I. Estadio 1. Hipertrofia renal-hiperfiltración.** Un porcentaje significativo de los pacientes presenta, tras un corto período evolutivo, y en algunos casos desde el momento del diagnóstico, un aumento del tamaño renal y del filtrado glomerular, factor éste último que se ha demostrado como un predictor independiente del desarrollo futuro de micro- y macroalbuminuria²¹. El aumento del flujo plasmático renal, determinado por diversos factores como la hiperglucemia *per se*, factores hormonales inductores de vasodilatación renal, cuerpos cetónicos, etc., es un elemento clave en esta situación de hiperfiltración.
- II. Estadio 2. Lesión renal sin evidencia clínica de enfermedad.** Histológicamente es posible observar un aumento del grosor de la membrana basal glomerular y un incremento del volumen mesan-

gial. Se ha señalado la presencia de diversos patrones histológicos en casos de DM tipo 2, incluidos la ausencia de lesiones, lesiones mínimas tanto a nivel glomerular como túbulo-intersticial, ligera esclerosis mesangial y arteriopatía hialina, o las lesiones típicas de glomerulopatía diabética²². En esta fase la EUA es normal, aunque en relación con el ejercicio físico o un mal control metabólico puede observarse microalbuminuria intermitente.

III. Estadio 3. Nefropatía diabética incipiente. El hecho más importante y característico de esta etapa es la aparición de microalbuminuria, el primer signo clínico de la ND, que establece la presencia de ND en fase incipiente²³. En este estadio se constatan en la mayoría de los pacientes cambios histológicos específicos, hipertrofia renal e hiperfiltración, aunque es posible observar una reducción del filtrado glomerular a valores normales. Esta etapa se desarrolla generalmente después de 5-10 años de evolución de la DM tipo 1, mientras que en la DM tipo 2 la microalbuminuria puede estar presente desde el diagnóstico de la enfermedad. La tasa anual de aparición de microalbuminuria es de un 2-3% aproximadamente, con una incidencia acumulativa de un 50% en la evolución de la enfermedad. Desde un punto de vista clínico, suele iniciarse la elevación de la tensión arterial, que en los casos de DM tipo 2 suele ser una situación establecida, sin observarse reducción del filtrado glomerular por debajo de los límites normales.

IV. Estadio 4. Nefropatía diabética establecida. Esta etapa define la ND propiamente dicha, que viene determinada por la presencia de proteinuria (excreción urinaria de proteínas superior a 500 mg/24 horas) o macroalbuminuria (EUA superior a 300 mg/día o cociente albúmina/creatinina urinaria mayor de 300 mg/g), que en ocasiones puede ser de rango nefrótico²⁴. Se estima que entre un tercio y la mitad de los pacientes con microalbuminuria progresarán a una situación de nefropatía establecida. Este porcentaje es de aproximadamente un 20% en los casos de DM tipo 2, mientras que en los pacientes con DM tipo 1 llega hasta el 80%. Desde un punto de vista clínico, se constata hipertensión arterial en las tres cuartas partes de los casos y existe retinopatía en grado variable. En este estadio comienza el descenso del filtrado glomerular, cuya pérdida se estima en aproximadamente 1 ml/min/mes en la evolución espontánea de esta complicación.

Tabla 2 Características principales de los estadios evolutivos de la nefropatía diabética

- Estadio 1: hipertrofia renal e hiperfiltración**
 - Aumento del tamaño renal
 - Incremento del filtrado glomerular
- Estadio 2: lesión renal sin evidencia clínica**
 - Engrosamiento de las membranas basales y aumento del volumen mesangial
 - Patrones histológicos diversos en la diabetes tipo 2
 - Microalbuminuria intermitente
- Estadio 3: nefropatía diabética incipiente**
 - Microalbuminuria persistente
 - Inicio del aumento de la tensión arterial
 - No existe reducción del filtrado glomerular por debajo de la normalidad
- Estadio 4: nefropatía diabética establecida**
 - Presencia de proteinuria o macroalbuminuria
 - Hipertensión arterial en la mayoría de los casos
 - Comienza la pérdida de filtrado glomerular
 - Lesiones histológicas características: glomeruloesclerosis diabética, fibrosis intersticial y atrofia tubular, y hialinosis arteriolar
- Estadio 5: insuficiencia renal**
 - Pérdida progresiva del filtrado glomerular
 - Hipertensión arterial y retinopatía diabética presentes de forma casi constante
 - Aparición de sintomatología urémica y complicaciones asociadas

DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Estructuralmente se describen de forma clásica cuatro tipos de lesiones glomerulares²⁵:

- 1) **Glomeruloesclerosis nodular**, la lesión histológica más característica, descrita por Kimmelstiel y Wilson. Se caracteriza por la presencia de nódulos de un material amorfo, hialino, acelular, ocasionalmente con aspecto lamelar, que pueden observarse aislados o agrupados en un mismo glomérulo, y confluir y llegar a producir la oclusión de los capilares. Suele afectar al glomérulo de forma segmentaria.
- 2) **Glomeruloesclerosis difusa**, que acompaña generalmente a la forma nodular y es la lesión más frecuente. Se caracteriza por el depósito intercapilar y mesangial de material hialino en la mayoría de los glomérulos y afecta al glomérulo como un todo, a diferencia de la forma nodular, donde la afectación es segmentaria.
- 3) **Gota capsular**, lesión muy sugerente de ND que corresponde al depósito homogéneo y localizado de material hialino eosinófilo en la vertiente parietal de la cápsula de Bowman, entre la membrana basal y la célula epitelial.
- 4) **Fibrin-cap (gorro hialino o gorro de fibrina)**, lesión resultante de la extravasación de componentes plasmáticos que se acumulan en segmentos periféricos del penacho capilar. Además del daño glomerular, también existe afectación túbulo-intersticial y vascular. Las lesiones túbulo-intersticiales se caracterizan por fibrosis intersticial y atrofia tubular, con un engrosamiento desproporcionado de las membranas basales tubulares

respecto a otras causas de atrofia tubular. El cambio vascular más característico es la hialinosis arteriolar, que afecta tanto a la arteriola aferente como a la eferente. La afectación de ésta última es virtualmente patognomónica de ND. Respecto a la inmunofluorescencia, la presencia de los depósitos lineales de IgG y albúmina en las paredes de los capilares glomerulares, así como en las membranas basales de túbulo y cápsula de Bowman, representan los cambios más característicos.

- V. Estadio 5. Insuficiencia renal terminal.** Aproximadamente entre 15 y 30 años después del diagnóstico de la DM, y tras un tiempo variable caracterizado por la presencia de proteinuria persistente, la evolución de la enfermedad alcanza la situación de insuficiencia renal establecida. En este estadio se constata la presencia de retinopatía e hipertensión arterial de manera prácticamente universal y la afectación cardiovascular es muy frecuente. La reducción progresiva del filtrado glomerular determinará la aparición de sintomatología urémica y el desarrollo de complicaciones asociadas, y determinará la necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo.

AGRADECIMIENTOS

Instituto de Salud Carlos III (Programa de Intensificación de la Actividad Investigadora en el Sistema Nacional de Salud), MICINN (EC07/90021) y Sociedad Española de Nefrología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wallner EI, Wada J, Tramonti G, Lin S, Srivastava SK, Kanwar YS. Relevance of aldose reductase family members to the pathobiology of diabetic nephropathy and renal development. *Ren Fail* 2001;23:311-20.
2. Chung SS, Ho EC, Lam KS, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S233-6.
3. Ramana KV, Friedrich B, Tammali R, West MB, Bhatnagar A, Srivastava SK. Requirement of aldose reductase for the hyperglycemic activation of protein kinase C and formation of diacylglycerol in vascular smooth muscle cells. *Diabetes* 2005;54:818-29.
4. Way KJ, Katai N, King GL. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet Med* 2001;18:945-9.
5. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* 2006;29:1420-32.
6. Tan ALY, Forbes JM, Cooper ME. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007;27:130-43.
7. Kashihara N, Haruna Y, Kondeti VK, Kanwar YS. Oxidative stress in diabetic nephropathy. *Curr Med Chem* 2010;17:4256-69.
8. Ceriello A, Morocutti A, Mercuri F, Quagliaro L, Moro M, Damante G, et al. Defective intracellular antioxidant enzyme production in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes* 2000;49:2170-7.
9. Böttinger EP, Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2600-10.
10. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Zeeuw AS. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int* 2004;65:2003-17.
11. Schmidt-Ott KM. Unraveling the role of connective tissue growth factor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008;73:375-6.
12. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:319-30.
13. Navarro-González JF, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19: 433-42.
14. Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P, Brueghin M, Cernigoi AM, Saller A, et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(Suppl 1):S78-82.
15. Araki S, Haneda M, Koya D, Sugimoto T, Ishiki K, Chin-Kanasaki M, et al. Predictive impact of elevated serum level of IL-18 for early renal dysfunction in type 2 diabetes: an observational follow-up study. *Diabetologia* 2007;50:867-73.
16. Navarro JF, Mora C, Muros M, García J. Urinary tumor necrosis factor- α is independently associated with clinical markers of renal injury in diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3428-34.
17. Chiarelli F, Trotta D, Verrotti A, Mohn A. Kidney involvement and disease in patients with diabetes. *Panminerva Med* 2003;45(1):23-41.
18. Marshall SM. Recent advances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J* 2004;80:624-33.
19. Mogensen C, Christensen C. Predicting diabetic-nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984;311:89-93.
20. Ruggenenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type-2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2157-69.
21. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy—an 8-year prospective study. *Kidney Int* 1992;41:822-8.
22. Ruggenenti P, Gambaro V, Perna A, Bertani T, Remuzzi G. The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: Predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2336-43.
23. Mogensen C, Christensen C, Vittinghus E. The stages of diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32:64-78.
24. Serafidis PA. Proteinuria: natural course, prognostic implications and therapeutic considerations. *Minerva Med* 2007;98:693-711.
25. Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. Pathology of human diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011;170:36-47.



Capítulo 3. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus. Diagnóstico y cribado de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus

Dr. José Luis Górriz Teruel^{1,5}, Dr. Juan F. Navarro-González^{2,5}, Dra. Carmen Mora-Fernández³, Dr. Alberto Martínez-Castelao^{4,5}

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

² Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

³ Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. IDIBELL. Barcelona.

⁵ GEENDIAB. Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Diabética.

FACTORES DE PROGRESIÓN EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La nefropatía diabética (ND) es hoy en día la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal y de la entrada en programas de tratamiento renal sustitutivo. La ND es una complicación que evoluciona de forma crónica y progresiva a lo largo de años, desde las etapas más tempranas, que se caracterizan por la presencia de alteraciones funcionales, hasta la insuficiencia renal terminal, pasando por estadios intermedios marcados por la aparición de albuminuria y proteinuria, tal y como se ha comentado en el apartado «Historia natural y evolución de la enfermedad renal crónica en la nefropatía diabética». Sobre la historia natural de esta enfermedad pueden actuar diversos factores, que podrán modificar dicha evolución a un mayor o menor daño renal con evolución hacia la insuficiencia renal terminal dependiendo de su presencia o no, así como del grado de control de éstos.

Se han identificado diversos factores asociados a un incremento del daño renal y de la progresión de la ND. El conocimiento de estos factores es esencial para retrasar el inicio y frenar la progresión de la nefropatía. En la tabla 1 se enumeran los principales factores implicados. A continuación se describen los más relevantes.

Hiper glucemia

La hiperglucemia es un factor crítico en el desarrollo y la progresión del daño renal en el paciente diabético, de forma que el adecuado control glucémico es un objetivo primordial como prevención y tratamiento en la ND. La eficacia de un estricto control glucémico puede reflejarse en una remisión parcial de la hiperfiltración e hipertrofia glomerular iniciales, y puede traducirse en un retraso en la aparición de albuminuria.

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demostró que un control metabólico intensivo reduce en un 34% el riesgo de desarrollo de albuminuria en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1¹. En los casos de DM tipo 2, el estudio de Kumamoto demostró que el

porcentaje de pacientes que desarrollaba albuminuria con un control metabólico intensivo tras seis años de seguimiento era casi cuatro veces menor que el observado en los pacientes con un control metabólico convencional². En el caso del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)³, tras nueve años de terapia intensiva, el riesgo de desarrollo de microalbuminuria se redujo en un 24%. Es interesante reseñar que ni en el DCCT ni en el UKPDS se observó la existencia de un umbral de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) por debajo del cual no se objetivase una reducción del riesgo, lo que sugeriría que para la prevención de la nefropatía en el paciente de forma individual el objetivo sería el nivel de HbA_{1c} más bajo alcanzable. Finalmente, el reciente estudio ADVANCE⁴ demostró que el tratamiento metabólico intensivo logró disminuir la concentración media de HbA_{1c} al 6,5%, lo cual se asoció a una significativa reducción del riesgo de desarrollar microalbuminuria del 9% con relación al grupo con un control metabólico estándar (nivel de HbA_{1c}: 7,3%).

Además del beneficio en la prevención primaria de la ND, también se han demostrado beneficios en el contexto de estadios más avanzados de esta complicación. En un metaanálisis en pacientes con DM tipo 1 con normo o microalbuminuria, la reducción en el riesgo de presentar un incremento en la tasa de excreción urinaria de albúmina (EUA) fue del 66% en el grupo de control glucémico intensivo, en comparación con el grupo que recibió tratamiento convencional⁵. Por el contrario, se ha postulado que el estricto control metabólico no frenaría la progresión del daño renal una vez que ha aparecido proteinuria. Sin embargo, en pacientes con trasplante de páncreas y una situación de euglucemia mantenida, se ha evidenciado una mejoría de las lesiones renales a los 10 años de seguimiento, con disminución del grosor de la membrana basal glomerular, del volumen mesangial y reducción de las lesiones nodulares, que pueden llegar a desaparecer⁶. De esta forma, el control glucémico es un factor clave en la progresión de la ND.

Hipertensión arterial

La importancia de la hipertensión arterial (HTA) como factor de progresión de la ND se acrecienta por su elevada prevalencia en la población diabética. En pacientes con DM tipo 1, la prevalencia de HTA es aproximadamente de tres a cuatro veces mayor que en la población general, y este exceso de prevalencia se debe a la presencia de HTA en pacientes con ND incipiente o establecida. En los pacientes con DM tipo 2, la prevalencia de HTA es superior al 90% cuando existe microalbuminuria o macroalbuminuria. En nuestro país, el estudio DIAPA⁷, realizado en pacientes diabéticos de diferentes centros de salud de toda España, demostró una prevalencia de HTA conocida del 66,7%.

El estricto control de la presión arterial (PA) es uno de los factores más importantes en la prevención del desarrollo y progresión de la ND. La

Tabla 1 Factores de progresión en la nefropatía diabética

Factores principales:

- Hiperglucemia
- Hipertensión arterial
- Proteinuria
- Dislipemia
- Obesidad
- Tabaquismo

Otros factores:

- Edad
- Susceptibilidad genética
- Patrón *non dipper* en la diabetes mellitus tipo 1
- Bajo nivel socioeconómico



DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

elevación de la PA en los pacientes diabéticos precede o es concomitante a la aparición de albuminuria. Pacientes con DM tipo 1 que presentaban un incremento de la albuminuria resultaron ser prehipertensos en el momento basal, mientras que estudios a largo plazo de pacientes diabéticos inicialmente normotensos sin enfermedad renal demostraron una reducción del filtrado glomerular (FG) dependiente de los niveles de PA, aun con una PA dentro del rango de referencia. Así, pacientes con una PA menor de 130/80 mmHg raramente desarrollaban albuminuria, mientras que casi un tercio de aquéllos con una PA entre 130/80 y 140/90 mmHg desarrollaron albuminuria o proteinuria durante los siguientes 12-15 años de seguimiento. Finalmente, el aumento de la PA sistólica durante el período nocturno se ha demostrado como un elemento predictor del desarrollo de albuminuria.

El adecuado control de la PA tiene indudables beneficios en relación con la protección renal. Está aceptado que la consecución de este objetivo puede reducir la tasa de pérdida de FG desde unos 10-12 ml/min/año a menos de 5 ml/min/año⁸. Esta relación beneficiosa se ha demostrado ampliamente en estudios clínicos, como el Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), donde controles estrictos de PA (PA media < 92 mmHg, equivalente a 125/75 mmHg) determinaban una mejor evolución de la función renal⁹. En el UKPDS, cada 10 mmHg de descenso de la PA sistólica se asoció a un 12% de reducción en la incidencia de complicaciones; se observa el riesgo mínimo para una PA sistólica inferior a 120 mmHg¹⁰. De forma similar, en el estudio IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial), un descenso progresivo de la PA sistólica a un umbral de 120 mmHg se asoció con una reducción del riesgo de doblar la concentración de creatinina sérica o de progresión a insuficiencia renal crónica terminal¹¹.

Proteinuria

La gravedad de la proteinuria es un marcador pronóstico de gran importancia en la ND. Hoy en día conocemos que el incremento en la excreción renal de proteínas es un factor relevante como inductor de daño renal y de progresión de la enfermedad¹². El incremento de la carga filtrada de proteínas determina que estas moléculas sean activamente reabsorbidas por las células del túbulo proximal, con su acumulación en los lisosomas y la rotura final de estas estructuras, con el desarrollo de una respuesta inflamatoria en la zona túbulo-intersticial. Además, la presencia de proteínas en la luz tubular estimula la síntesis en las células epiteliales de citocinas y factores de crecimiento, quimiocinas y factores de transcripción, que provocan la infiltración del intersticio renal por células inflamatorias, la puesta en marcha de una reacción inflamatoria y, finalmente, el desarrollo de fibrosis^{13,14}. Con una amplia evidencia basada en estudios experimentales, el papel de la proteinuria como elemento patogénico de daño renal queda claramente constatado al analizar los numerosos estudios clínicos que demuestran que la reducción de la excreción urinaria de proteínas se asocia de forma consistente con un efecto beneficioso sobre la progresión de la ND^{15,16}. En diabéticos, la proteinuria no es sólo un excelente marcador de la gravedad de la nefropatía, sino que también se ha revelado como el más potente predictor factor de progresión renal, así como de mortalidad y riesgo cardiovascular^{4,14-18}. Es tan importante su peso pronóstico en la progresión de la enfermedad renal que se ha propuesto que la presencia de proteinuria se tenga en cuenta para la estratificación del riesgo renal, clasificación y estadificación de la enfermedad renal crónica¹⁹. Además el cambio en la proteinuria tras el tratamiento es un factor predictor de progresión renal^{18,20} y de morbimortalidad²⁰. Por todo ello, la reducción de la proteinuria al mínimo es uno de los objetivos del tratamiento en la ND.

Dislipemia

Diversos estudios han mostrado que la dislipemia es un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de daño renal. El Physicians' Health Study mostró que el riesgo de progresión del daño renal se relacionaba directamente con los niveles basales de lípidos séricos, mientras que el Helsinki Heart Study documentó que un aumento de la ratio lipoproteínas de baja densidad:lipoproteínas de alta densidad se relacionaba con una mayor pérdida de función renal^{21,22}. La hiperlipidemia se considera hoy en día un determinante independiente del desarrollo y progresión del daño renal en la DM²³. Los mecanismos a través de los cuales se ha vinculado la hiperlipidemia con la progresión de la enfermedad renal crónica son diversos, e incluyen proliferación de células mesangiales, aumento de la expresión de quimiocinas (como la proteína quimiotáctica de monocitos-1) o fibronectina, inducción de apoptosis, retracción de podocitos, expresión de NF- κ B e inducción de estrés oxidativo. El tratamiento con estatinas no sólo disminuye los niveles de lípidos, sino que también puede ser beneficioso y mejorar el daño renal por sus efectos pleiotrópicos (efecto antioxidante, vasodilatador, inhibidor de la proliferación mesangial y factores de crecimiento), así como mejorar el daño en podocitos y la disfunción endotelial²⁴. Desafortunadamente no existen ensayos clínicos específicamente diseñados para ese objetivo en pacientes diabéticos.

Obesidad

La obesidad es una condición íntimamente ligada a la DM y a los estados de prediabetes caracterizados por una situación de resistencia a la insulina. En relación con las alteraciones renales ligadas a la obesidad, se sabe que esta situación se relaciona de forma habitual con una situación de hiperfiltración glomerular, lo que conlleva el desarrollo de proteinuria y lesiones de glomeruloesclerosis. Además de ello, existen diversas situaciones presentes en los pacientes obesos que contribuyen al daño renal. Así, la resistencia a la insulina induce vasodilatación de las arteriolas pregomerulares, con el consiguiente incremento de la presión intraglomerular. Del mismo modo, la dislipemia y la disfunción endotelial son factores de importancia²⁵. Por otra parte, la leptina (hormona producida por los adipocitos, cuyas concentraciones se encuentran elevadas en los individuos obesos) induce proliferación celular glomerular, incremento en la expresión de factores profibróticos (como el factor de crecimiento transformante [TGF- β]), aumento de la proteinuria y lesiones de glomeruloesclerosis²⁶. La corrección de los factores del síndrome metabólico y la reducción en el peso se han asociado a una menor progresión de la ND²⁷.

Tabaquismo

En los últimos años han aparecido evidencias epidemiológicas que relacionan el consumo de tabaco con la aparición y progresión de la ND²⁸. Por otro lado, existen datos fisiopatológicos que relacionan el tabaquismo con la ND. Trabajos iniciales demostraron que los fumadores presentaban un mayor riesgo de desarrollar ND que los no fumadores. Del mismo modo, se demostró una asociación entre el hábito tabáquico y la presencia de albuminuria persistente y nefropatía establecida, así como un efecto dependiente de la dosis entre el número de cigarrillos y el desarrollo de albuminuria, la frecuencia de nefropatía y la reducción de la función renal. Esta asociación fue independiente del control glucémico, la PA y la gravedad de la proteinuria.

La naturaleza del efecto nefrotóxico del tabaco no se ha dilucidado completamente, pero se han postulado diferentes mecanismos para explicar el daño renal. Estos mecanismos se han dividido en efectos agudos (particularmente la activación simpática, con in-

fluencia sobre la PA y la hemodinámica renal) y efectos crónicos (en especial la disfunción endotelial, con reducción de la disponibilidad de óxido nítrico y de la vasodilatación dependiente del endotelio). Otros mecanismos incluyen liberación de vasopresina, aumento del estrés oxidativo y reducción de los mecanismos antioxidantes, estímulo de la síntesis de TGF- β e incremento en los niveles de dimetilarginina asimétrica en las células endoteliales. El cese del hábito tabáquico es obligado en los pacientes diabéticos por éste y muchos otros factores.

Proteínas en la dieta

La ingesta proteica tiene influencia en la función renal, fundamentalmente al aumentar el FG. La infusión de aminoácidos incrementa el FG y deja al riñón en una situación de hiperfiltración, aunque probablemente, además del mecanismo hemodinámico, las dietas hiperproteicas pueden ejercer efecto sobre la secreción del glucagón y las prostaglandinas. En pacientes con ND, favorecen el deterioro renal y la aparición o agravamiento de la albuminuria²⁹. De hecho, las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) para la ND sugieren evitar las dietas con alto contenido proteico (> 20% frente a > 10% del total de las calorías diarias), así como evitar dietas adelgazantes con alto contenido proteico²⁹. Recientemente se utilizan dietas como la de Atkins o Dukan para conseguir pérdida de peso. Este tipo de dietas no se recomiendan en pacientes con ND, porque estos métodos pueden agravar el daño renal, tal y como afirman los investigadores de un importante estudio epidemiológico recientemente publicado³⁰.

Otros factores

Susceptibilidad genética

La susceptibilidad genética es uno de los factores determinantes de la progresión y gravedad de la ND. Sabemos que solamente un porcentaje de los pacientes afectados de DM desarrollará ND, a pesar de una misma estrategia terapéutica y un adecuado control de los factores de riesgo de progresión (PA, control glucémico, obesidad, tabaquismo, dislipemia, etc.). Algunos pacientes presentarán una buena respuesta al tratamiento, mientras que otros permanecerán estables o progresarán hacia la insuficiencia renal.

Algunos estudios han mostrado una mayor susceptibilidad a desarrollar ND en pacientes con polimorfismo DD de la enzima convertidora de la angiotensina³¹, o relacionado con el gen AT 2 de la angiotensina II en el cromosoma X³². Todo ello indica la existencia de factores genéticos relacionados con el desarrollo y la progresión de la ND, así como con la respuesta al tratamiento. No obstante, aunque se han identificado algunos genes relacionados con alteraciones que favorecen una mayor progresión de la ND, existen muchos trabajos con resultados contradictorios, y todavía nos faltan estudios que identifiquen de manera adecuada aquellos genes responsables.

Patrón *non dipper* en la monitorización ambulatoria de la presión arterial

Tanto en diabéticos tipo 1³³ como en los de tipo 2³⁴ se ha demostrado que la pérdida del patrón *dipper* nocturno (fisiológico) predice el desarrollo de albuminuria en niños diabéticos tipo 1 o en adultos con ND de la DM tipo 2. Así pues, la pérdida del patrón *dipper* nocturno o la presencia de HTA nocturna debe considerarse un factor de riesgo para la aparición de ND, y por ello deberá tenerse en cuenta en el abordaje multidisciplinar del paciente para prevenir la aparición y el desarrollo de ND.

Bajo nivel socioeconómico

El bajo nivel socioeconómico (medido por el análisis de la situación profesional, de la educación y el nivel de ingresos) se ha asociado a la presencia de ND de la DM tipo 2, y no en la DM tipo 1^{35,36}. Las causas a las que se atribuye este hecho pueden ser múltiples, entre las que se incluyen un menor acceso a los sistemas de salud en algunos países, mayor prevalencia de la obesidad, mayor desempleo, menor concienciación por la salud cardiovascular y dietas con más alto contenido en hidratos de carbono.

Todos estos factores de riesgo deberán considerarse en el abordaje multidisciplinar del paciente diabético para la prevención de la aparición y el desarrollo de la ND.

DIAGNÓSTICO, CRIBADO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LA DIABETES MELLITUS

Definiciones y significado pronóstico de la nefropatía diabética

Nefropatía diabética

La presencia de cantidades variables, pero persistentes, de albúmina y otras proteínas en la orina constituye un signo de daño renal y supone una alteración en la barrera de filtración glomerular, y resulta un indicador de disfunción vascular generalizada. La albuminuria, junto con la estimación del FG, constituye la base de la evaluación de la ND.

Significado pronóstico de la nefropatía diabética

La albuminuria es el marcador más precoz de la afectación renal en la DM. En diabéticos tipo 1 y tipo 2, la albuminuria es un factor predictor de desarrollo de nefropatía y factor de riesgo cardiovascular³⁷. Su valor, de carácter continuo, también se estima un factor pronóstico en pacientes con valores de albuminuria considerados dentro del rango «normal».

Incluso ante un FG normal, la presencia y persistencia de albuminuria indican una elevada probabilidad de progresión del daño renal. La asociación de albuminuria/proteinuria y el descenso del FG implican el incremento de la morbilidad y la mortalidad y una peor evolución del daño renal³⁸. La disminución de la albuminuria se asocia a una reducción en los acontecimientos cardiovasculares y renales³⁸. En la DM la albúmina supone la mayor parte de las proteínas de la orina. La asociación de albuminuria/proteinuria y descenso del FG implican el incremento de la morbilidad y la mortalidad y una peor evolución del daño renal³⁹.

Para el diagnóstico y la monitorización de la enfermedad renal en la DM, tanto el grupo de trabajo de las guías K-DOQI en la ND³⁸⁻⁴⁰ como las guías de la American Diabetes Association (ADA)³⁹ recomiendan la realización del cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina aislada y una determinación de creatinina sérica para la estimación del FG (ambas al menos una vez al año). Según el resultado se establecerán los estadios de la enfermedad renal en la DM.

Albuminuria

Diagnóstico de la albuminuria

Aunque el valor de excreción urinaria de albúmina (EUA) considerado como normal es de hasta 30 mg/g, la eliminación de albúmina en la orina es una variable continua ya desde valores tan bajos como 10 mg/g, y se ha asociado a un incremento en el riesgo renal y car-

DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

diovascular¹⁹. Por ello, el término «albuminuria» debe reemplazarse por el de «excreción urinaria de albúmina». Algunas sociedades científicas han propuesto unos límites normales de EUA según el sexo. Las guías K/DOQI⁴¹ y ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension)⁴² han propuesto unos valores de 17 mg/g y 22 mg/g para varones, y 25 mg/g y 31 mg/g para mujeres, respectivamente. Las guías de la ADA siguen manteniendo el nivel considerado como albuminuria o microalbuminuria (según la terminología usada por ellos) en 30 mg/g³⁹, por lo que creemos que desde el punto de vista práctico se debe mantener dicho criterio.

Métodos de determinación de la albuminuria

Cociente albúmina/creatinina

Es el método de elección en la ND⁴⁴. Se recomienda la utilización del cociente albúmina/creatinina en lugar de concentración de albúmina en orina. Como la excreción de creatinina es constante a lo largo de las 24 horas, la utilización de un cociente en lugar de una concentración evita los errores derivados de una mayor o menor concentración de la orina, además de presentar una menor variabilidad intraindividual con el cociente (tabla 2). Algunos autores han utilizado la determinación del cociente proteína/creatinina en lugar de albúmina/creatinina. Como la albúmina forma parte de la mayoría de las proteínas en orina de la ND, presenta menor variabilidad que la detección de proteinuria; la mayoría de estudios que han analizado su influencia pronóstica se han realizado con el cociente albúmina/creatinina y se prefiere su utilización en la ND. Por ello, se define «albuminuria» como la EUA mayor de 30 mg/g en una muestra aislada de orina o 30 mg/24 horas, equivalente a 20 µg/min en una orina recogida en un período determinado de tiempo. Indica ND incipiente. Cuando la cifra es mayor de 300 mg/g en una muestra aislada o de 300 mg/día en orina de 24 horas, se denomina «macroalbuminuria» o «proteinuria», e indica nefropatía establecida.

Test semicuantitativos (tiras reactivas: Micral-Test® y Clinitek®)

Presentan una sensibilidad y una especificidad alrededor del 80-97% y del 33-80%, respectivamente, por lo que no se recomiendan, dada la baja especificidad y la alta tasa de falsos positivos y negativos.

Recogida de orina de 24 horas

La determinación de albuminuria en orina de 24 horas se ha asociado a importantes errores derivados de la recogida incompleta de la orina; por ello, no se debe utilizar como cribado.

Factores que modifican la eliminación de la albuminuria.

Limitaciones

Dada la variabilidad en la excreción de albuminuria, es necesario tener de dos a tres determinaciones positivas en un período de tres a seis meses para considerarla patológica⁴³. Si la EUA mostrara valores superiores a 300 mg/g, es conveniente repetir la determinación, pero sin esperar tres meses.

La determinación de albuminuria puede estar influida por otras condiciones clínicas que pueden modificar sus valores. Algunas situaciones elevan la cifra de albuminuria detectada: ejercicio físico intenso, infección activa, fiebre, descompensación hiperglucémica o insuficiencia cardíaca. Otras situaciones producen elevaciones por «falsos positivos»: orina muy concentrada, hematuria o piuria (tabla 2).

La precisión de la determinación del cociente albúmina/creatinina disminuye si la excreción de creatinina es diferente del valor espera-

Tabla 2

Albuminuria en la nefropatía diabética. Recomendaciones para su valoración

Cociente albúmina/creatinina (de elección):

- Unidad de medida: mg/g de creatinina (cociente)
 - Al utilizar un cociente con la creatinina se evitan los errores derivados del estado de hidratación o variaciones del volumen de diuresis

Muestras válidas: preferible muestra aislada de primera orina de la mañana

Variabilidad: Son necesarias 2-3 determinaciones positivas en un período de 3-6 meses para considerarla como patológica

- **No se recomienda el uso de tiras reactivas y test diagnósticos semicuantitativos** (frecuentes falsos positivos, baja sensibilidad y especificidad; miden la concentración sin tener en cuenta el estado de hidratación)

No utilizar en cribado la albuminuria en orina de 24 horas:

- Importantes errores derivados de la recogida incompleta de la orina

Situaciones que aumentan la albuminuria:

- Ejercicio físico intenso, fiebre, infección, insuficiencia cardíaca, descompensación hiperglucémica

Falsos positivos (hematuria, piuria, orina muy concentrada)

Menor precisión del cociente albúmina/creatinina en valores extremos de creatinina:

- Sobreestima en masa muscular disminuida (denominador ↓)
- Infraestima en personas musculadas (denominador ↑)

do (valor del denominador en el cociente). Ello debe considerarse en situaciones cercanas a los valores límite. Por ejemplo, la excreción de albuminuria mediante el cociente albúmina/creatinina puede estar sobreestimada en un paciente con masa muscular disminuida. Por el contrario, en personas muy musculadas o en la raza negra (afroamericanos) puede estar infraestimada⁴⁴ (tabla 2).

Estimación del filtrado glomerular

La filtración glomerular es la suma de la filtración de cada una de las nefronas funcionantes, que son en total unos dos millones. La disminución del FG es indicativa de insuficiencia renal.

El resultado se expresa como ml/min/1,73 m² ya corregido por superficie corporal. La función renal se puede medir de varias formas. La creatinina, además de no ser un marcador precoz de deterioro renal, no es el mejor indicador de la función renal, ya que su concentración está influida por diversos factores, como la masa muscular, la raza, el sexo y el tipo de alimentación.

Por ello, para la estimación del FG se deben usar fórmulas derivadas de la creatinina, como MDRD⁴⁵ (Modification of Diet in Renal Disease), CKD-EPI⁴⁶ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) o Cockcroft-Gault⁴⁷, esta última para el aclaramiento de creatinina estimado⁴⁸. Estudios recientes muestran que en pacientes diabéticos la estimación del FG mediante las fórmulas de MDRD o CKD-EPI son más precisas que la utilización de la fórmula de Cockcroft-Gault⁴⁹. No se recomienda la utilización de orina de 24 para el cribado, ya que ésta da múltiples problemas de recogida adecuada, salvo en pacientes con pesos extremos (índice de masa corporal < 19 kg/m² o > 35 kg/m²) o con alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis)⁴⁸. La estimación del FG establece la estadificación de la enfermedad renal crónica (tabla 3).

Es recomendable que los laboratorios proporcionen automáticamente en las analíticas dichas fórmulas al conocer la edad y el sexo del paciente. En el caso de no disponer de dicho resultado, se puede realizar el cálculo a través de múltiples páginas web (por ejemplo, la de

Tabla 3 Estadios de la enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	FGe (ml/min/1,73 m ²)
1	Lesión renal persistente ^a con FGe normal o ↑	> 90
2	Lesión renal persistente ^a con ↓ ligera de la FGe	60-89
3	↓ moderada de la FGe	30-59
4	↓ importante de la FGe	15-29
5	Insuficiencia renal terminal o en diálisis	< 15 o diálisis

FGe: filtrado glomerular estimado.

^a Definición de lesión renal según la National Kidney Foundation: «Anomalías histopatológicas o marcadores de lesión renal, incluidas alteraciones analíticas en sangre y orina o pruebas de diagnóstico por la imagen»⁵².

la Sociedad Española de Nefrología: www.senefro.org) o aplicaciones en *smartphones*.

Cribado de la nefropatía en la diabetes mellitus

Dada la accesibilidad y el bajo coste de la realización de las dos pruebas para el diagnóstico de la ND (cociente albúmina/creatinina y estimación del FG con fórmulas derivadas de la creatinina sérica), estas determinaciones deberían realizarse con una frecuencia mínima anual. En este sentido, las recomendaciones de la ADA⁴⁴, coincidiendo con recomendaciones de otras sociedades, sugiere en el cribado (figura 1):

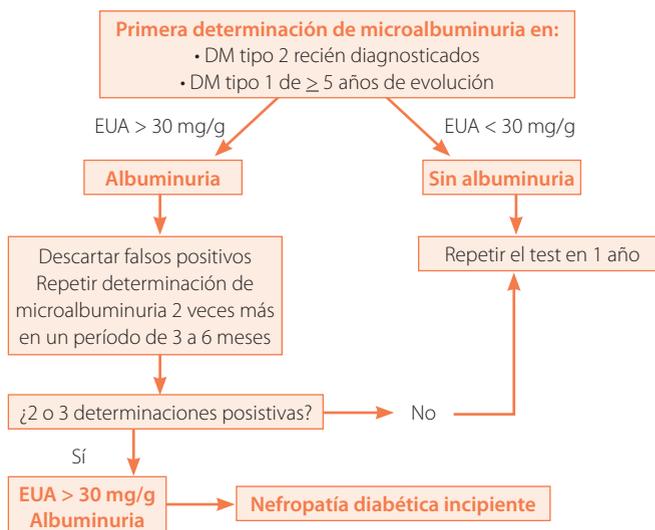
- Realización **anual** del cociente albúmina/creatinina en orina en diabéticos tipo 1 a partir de los cinco años del diagnóstico de la DM, y en los diabéticos tipo 2 desde el momento del diagnóstico.
- Determinación **anual**, como mínimo de la creatinina sérica en todos los diabéticos, independientemente del grado de EUA. Estimación del FG a partir de la creatinina sérica para establecer el estadio de enfermedad renal crónica.

Las guías NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)⁵⁰ hacen las mismas recomendaciones de cribado y sugieren su repetición en menos de tres meses en caso de EUA patológica. Insisten en descartar falsos positivos ante la determinación de albuminuria positiva (especialmente infección urinaria). Además, aportan unos criterios de sospecha de enfermedad renal diferente a la ND en casos de una EUA elevada y que asocien alguno de los siguientes criterios: ausencia de retinopatía significativa, PA muy elevada o resistente al tratamiento, cambio importante en la proteinuria en poco tiempo de

BIBLIOGRAFÍA

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
3. 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. *Lancet* 1998;352:837-53.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al; on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
5. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood glucose control on later complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993;341:1306.
6. Fioretto P, Steffes MV, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75.
7. García Vallejo O, Lozano JV, Vegazo O, Jiménez Jiménez FJ, Llisterri Caro, JL, Redón J. Control de la presión arterial en pacientes diabéticos en Atención Primaria. *Estudio DIAPA. Med Clin (Barc)* 2003;120:529-34.
8. Marshall SM. Recent advances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J* 2004;80:624-33.
9. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease study Group. *N Engl J Med* 1994;330:884-7.
10. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412.
11. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170-9.

Figura 1 Cribado de albuminuria en pacientes con diabetes mellitus



DM: diabetes mellitus; EUA: excreción urinaria de albúmina.

evolución (por ejemplo, paso de EUA normal a proteinuria importante), presencia de hematuria significativa, deterioro rápido en el FG o presencia de enfermedad sistémica. En estos casos se deberá remitir al paciente a Nefrología⁵⁰.

La realización de dicho cribado en pacientes diabéticos ha mostrado mejorar las complicaciones de la DM, así como los costes derivados de ellas⁵¹.

En determinadas situaciones se sugiere realizar tanto el cociente albúmina/creatinina como la estimación del FG, además de la recomendación anual. Estas situaciones pueden ser la valoración de la respuesta antiproteinúrica al tratamiento o tras la introducción de fármacos que influyen en la hemodinámica glomerular (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, etc.) en pacientes con riesgo de desarrollar deterioro renal. Dado el bajo coste de estas pruebas y la importante información que aportan en estas anteriores situaciones, su realización o una mayor periodicidad puede basarse en el criterio clínico del médico, especialmente en pacientes en los que interese monitorización más frecuente debido a diversas causas, inicio de tratamiento o valoración de respuesta al mismo.

DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

12. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997;51:2-15.
13. Hirschberg R, Wang S. Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:43.
14. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:288-96.
15. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
17. Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al.; on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
18. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-20.
19. Levey A, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2011;14:379:165-8.
20. Schmieder RE, Mann JFE, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al.; on behalf of the ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1353-64.
21. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2084-91.
22. Manttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995;26:670-5.
23. Rosario RF, Prabhakar S. Lipids and diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2006;6:455-62.
24. Amann K, Benz K. Statins-beyond lipids in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:407-10.
25. Dengel DR, Goldber AP, Mayuga RS, Kairis GM, Weir MR. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction and renal injury. *Hypertension* 1996;28:127-32.
26. Wolf G, Hamman A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Zyyadeh FN, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells. Potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56:860-72.
27. Durán-Pérez EG, Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Campos-Barrera E, Muñoz-Hernández L, Gómez-Pérez FJ. Treatment of metabolic syndrome slows progression of diabetic nephropathy. *Metab Syndr Relat Disord* 2011;9:483-9.
28. Cignarelli M, Lamacchia O, Di Paolo S, Gesualdo L. Cigarette smoking and kidney dysfunction in diabetes mellitus. *J Nephrol* 2008;21:180-9.
29. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Effect of low-protein diets on kidney function, albuminuria, and risk factors. *Am J Kidney Dis* 2007;49 (Suppl 2):S96-100.
30. Navaneethan SD, Kirwan JP, Arrigain S, Schreiber MJ, Sehgal AR, Schold JD. Overweight, obesity and intentional weight loss in chronic kidney disease: NHANES 1999-2006. *Int J Obes (Lond)* 2012. doi: 10.1038/ijo.2012.7. [Epub ahead of print].
31. Jeffers BW, Estacio RO, Reynolds MV, Schrier RW. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997;52:473-7.
32. Pettersson-Fernholm K, Fröjdö S, Fagerudd J, Thomas MC, Forsblom C, Wessman M, et al. The AT2 gene may have a gender-specific effect on kidney function and pulse pressure in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2006;69:1880-4.
33. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Álvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797-805.
34. Knudsen ST, Laugesen E, Hansen KW, Bek T, Mogensen CE, Poulsen PL. Ambulatory pulse pressure, decreased nocturnal blood pressure reduction and progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2009;52:698-704.
35. Wolf G, Busch M, Müller N, Müller U. Association between socioeconomic status and renal function in a population of German patients with diabetic nephropathy treated at a tertiary centre. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:4017-23.
36. Maceira B, García S, Miquel R, Montoya A, Bielsa A, Jimenez A, et al. Estudio epidemiológico sobre la elevada prevalencia de la nefropatía diabética en Canarias. *Nefrología* 2004;29 (Supl 1):S77-8.
37. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and 2 diabetes. *J Intern Med* 2003;254:45-66.
38. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
39. Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJ, Wetzels JF, De Zeeuw D, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2582-90.
40. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49 (Suppl 2):S12-154.
41. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
42. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
43. Standards of Medical Care in Diabetes. Clinical Practice Recommendations. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2012;35 (Suppl 1):S11-63.
44. Mattix HJ, Hsu Cy C, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1034-9.
45. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
46. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
47. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
48. Gorritz JL, Beltran S. Valoración de la afectación renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:1182-92.
49. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or Modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care* 2005;28:838-43.
50. NICE clinical guideline 66, May 2008. Accesible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66NICEGuideline.pdf>. Fecha de la última consulta: marzo de 2012.
51. Palmer A, Valentine WJ, Chen R, Mehin N, Gabriel S, Bregman B, et al. A health economic analysis of screening and optimal treatment of nephropathy in patients with type 2 diabetes and hypertension in the USA. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1216-23.
52. Chronic kidney disease guidelines. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (Suppl 1):S17-31.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Trajenta® 5 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película de color rojo claro, redondo, de 8 mm de diámetro, grabado con la inscripción "D5" en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Trajenta® está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos: Como **monoterapia:** en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal. Como **tratamiento en combinación:** en combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado. En combinación con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La dosis de linagliptina es de 5 mg una vez al día. Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina y administrar linagliptina de forma concomitante. Cuando linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** No se requiere un ajuste de dosis de Trajenta® en pacientes con insuficiencia renal. **Insuficiencia hepática.** Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes. **Pacientes de edad avanzada.** No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes > 75 años es limitada. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de linagliptina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles. **Forma de administración:** Trajenta® puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver secciones 4.4 y 4.8). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. General.** No debe utilizarse Trajenta® en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. **Hipoglucemia.** La linagliptina sola mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En los ensayos clínicos de linagliptina en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (metformina), los índices de hipoglucemia notificados con linagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Cuando se añadió linagliptina a una sulfonilurea (más tratamiento de base con metformina), la incidencia de hipoglucemia fue superior a la del placebo (ver sección 4.8). Se sabe que las sulfonilureas provocan hipoglucemia. Por tanto, se recomienda precaución cuando se use linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea (ver sección 4.2). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Evaluación in vitro de interacciones.** La linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo débil y de débil a moderado, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP. La linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve. En base a estos resultados y a los estudios de interacción *in vivo*, se considera improbable que la linagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P. **Evaluación in vivo de interacciones. Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina.** Los datos clínicos que se indican a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo. **Metformina:** la administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces al día con 10 mg de linagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina en voluntarios sanos. **Sulfonilureas:** la farmacocinética en estado estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclámda (gliburida). **Ritonavir:** la administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, aumentó el AUC y la C_{max} de la linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son menores del 1% a la dosis terapéutica de linagliptina, incrementaron 4-5 veces después de la administración concomitante con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P del CYP3A4. **Rifampicina:** la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la C_{max} de la linagliptina en estado estacionario del 39,6% y 43,8%, respectivamente, y de aproximadamente un 30% en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, se prevé que la linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. **Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos.** En los estudios clínicos, como se describe a continuación, la linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclámda, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos (OCT). **Metformina:** la administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la metformina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT. **Sulfonilureas:** la administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclámda (gliburida) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14% del AUC y la C_{max} de la glibenclámda. Puesto que la glibenclámda se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej. glipizida, tolbutamida y glibemipirida) las cuales, como la glibenclámda, se eliminan principalmente por el CYP2C9. **Digoxina:** la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte *in vivo* mediado por la glicoproteína-P. **Warfarina:** dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, administrado en una dosis única. **Simvastatina:** dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de la simvastatina, un sustrato sensible al CYP3A4, en estado estacionario en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supratrapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmático de la simvastatina aumentó en un 34%, y la C_{max} plasmática, en un 10%. **Anticonceptivos orales:** la administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o etinilestradiol. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Trajenta® durante el embarazo. **Lactancia.** Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de linagliptina/metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con Trajenta®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. **Fertilidad.** No se han realizado estudios sobre el efecto de Trajenta® en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes del riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con sulfonilureas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Se ha evaluado la seguridad de Trajenta® en un total de 4.687 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de los cuales 4.040 pacientes recibieron la dosis de 5 mg. En ensayos controlados con placebo, se incluyeron 3.749 pacientes y se trataron 2.566 pacientes con la dosis terapéutica de 5 mg de linagliptina. 2.360 pacientes fueron expuestos a linagliptina 5 mg una vez al día durante ≥ 12 semanas. En el análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con placebo fue similar a la de linagliptina 5 mg (53,8% frente a 55,0%). El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos

fue mayor en pacientes que recibieron placebo en comparación con linagliptina 5 mg (3,6% frente a 2,3%). La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia, observada con la combinación triple linagliptina más metformina más sulfonilurea, en un 14,7% frente a un 7,6% en el placebo. En los ensayos controlados con placebo, un 5% de los pacientes experimentaron "hipoglucemia" como reacción adversa de la linagliptina. Un 86,8% de éstas fueron leves y un 13,2% fueron moderadas. Ninguna de las hipoglucemias se clasificó como grave. Se notificó pancreatitis con más frecuencia en aquellos pacientes aleatorizados a linagliptina (2 acontecimientos en 2.566 pacientes que recibieron linagliptina frente a cero en 1.183 pacientes que recibieron placebo). **Listado tabulado de reacciones adversas.** A causa del impacto del tratamiento de base en las reacciones adversas (p. ej. en hipoglucemias), se analizaron y mostraron las reacciones adversas según los respectivos regímenes de tratamiento (en monoterapia, añadida a metformina y añadida a metformina más una sulfonilurea). Los ensayos controlados con placebo incluyeron ensayos en los que se administró linagliptina: - En monoterapia con una duración a corto plazo de hasta 4 semanas. - En monoterapia con una duración ≥ 12 semanas. - En combinación con metformina. - En combinación con metformina + sulfonilurea. A continuación se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 5 mg de linagliptina en los ensayos doble ciego en monoterapia y en combinación o add-on (ver tabla 1) por régimen de tratamiento según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferentes MedDRA. Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron linagliptina 5 mg al día en monoterapia y en combinación o add-on (análisis conjunto de ensayos controlados con placebo).

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Reacciones adversas por régimen de tratamiento		
	Linagliptina en monoterapia	Linagliptina + Metformina	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipoglucemia			muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales			
Pancreatitis	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida

4.9 Sobredosis. Síntomas. Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) se toleraron bien en general. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos. **Tratamiento.** En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej. eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar monitorización clínica e instaurar medidas clínicas, si procede. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** (ver ficha técnica completa). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Manitol. Almidón pregelatinizado (de maíz). Almidón de maíz. Copovidona. Estearato de magnesio. **Película de recubrimiento.** Hipromelosa. Dióxido de titanio (E171). Talco. Macrogol (6000). Óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters unidos perforados de aluminio/PVC/copolímero acrílico de acetato de polivinilo en envases que contienen 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 100 x 1 y 120 x 1 comprimidos recubiertos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH. Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/111/707/001 10 comprimidos, EU/111/707/002 14 comprimidos, EU/111/707/003 28 comprimidos, EU/111/707/004 30 comprimidos, EU/111/707/005 56 comprimidos, EU/111/707/006 60 comprimidos, EU/111/707/007 84 comprimidos, EU/111/707/008 90 comprimidos, EU/111/707/009 98 comprimidos, EU/111/707/010 100 comprimidos, EU/111/707/011 120 comprimidos. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN:** 24 de agosto de 2011. **10. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. **11. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. **12. PRESENTACIÓN Y PRECIOS:** Trajenta® 5 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA=59,95€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Referencias: 1. Ficha técnica Trajenta®. www.ema.europa.eu. Agosto 2011. 2. Del Prato S et al. Efficacy and safety of linagliptin in people with type 2 diabetes and poor glycaemic control. The American Diabetes Association 71st Scientific Sessions, 24-28 June 2011, San Diego, CA, USA. Poster No. P-1067. 3. Gallwitz B et al. Linagliptin has similar efficacy to glibemipiride but improved cardiovascular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. The American Diabetes Association 71st Scientific sessions, 24-28 June 2011, San Diego, CA, USA. Poster n° 39-LB.

a. Indicaciones terapéuticas de Trajenta®:

Trajenta® está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos:

Como monoterapia:

- En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal.

Como tratamiento en combinación:

- Con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- En combinación con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

PARA SUS PACIENTES CON DM2 INCLUSO AQUELLOS CON RIESGO ELEVADO DE DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL^{1,a}



Control y confianza

Control

Eficacia relevante y sostenida

- Con una reducción de HbA_{1c} de hasta el 1,2% en los pacientes con diabetes tipo 2 mal controlados²
- Con una reducción de HbA_{1c} mantenida durante 2 años de tratamiento³

Confianza

Bajo riesgo de hipoglucemia³

Sin aumento de peso³

Trajenta[®], inhibidor de la DPP-4 de una dosis única diaria¹

Sin ajuste de dosis con independencia de la función renal y/o hepática¹



 **Trajenta[®]**
(linagliptina) 5mg comprimidos

LIN073-A