

Clínica y Anatomía Patológica de la Nefropatía Diabética

José Luis Gorriz Teruel^a, Liria Terrádez^b

^a Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. INCLIVA. Valencia.

^b Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario. Departamento de Patología, Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia.

Fecha actualización: 01/05/2021

TEXTO COMPLETO

1.- CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA Introducción

La nefropatía diabética forma parte de las complicaciones microangiopáticas de la diabetes mellitus (DM). La microangiopatía diabética es la afectación de los pequeños vasos (arteriolas, capilares y vénulas) en la DM y contribuye a cambios patológicos y lesión de múltiples órganos y tejidos produciendo nefropatía, retinopatía y neuropatía.

En el año 2017, existían 425 millones de pacientes con diabetes mellitus en el mundo [1]. La nefropatía diabética se desarrolla en aproximadamente el 30% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y el 40% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La DM supone la primera causa de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal en el mundo, siendo la DM2 responsable de más del 90%. Ello da una idea acerca del enorme problema de salud que supone la afectación renal en la DM, especialmente en la DM2 [2].

La afectación renal de la diabetes comienza desde etapas tempranas y es crucial la detección precoz para poder actuar mediante estrategias y herramientas terapéuticas adecuadas para su prevención y tratamiento.

Terminología

Clásicamente el concepto de nefropatía diabética se ha definido como un síndrome clínico caracterizado por albuminuria persistente (>300 mg/día), con reducción progresiva del filtrado glomerular estimado (FGe), que se acompaña de retinopatía en pacientes con DM1, y usualmente hay hipertensión arterial (HTA) concomitante. Pero en la actualidad, el concepto de la afectación renal en la DM es más heterogéneo por existir una historia natural diferente en la DM2 y DM1, e incluye lesiones asociadas a envejecimiento, nefroangioesclerosis e insultos tóxicos o isquémicos más propios de la realidad de la DM2 y de la evolución de la misma. Por ello, la denominación correcta debe ser "enfermedad renal diabética" (ERD), y se mantiene el concepto de "nefropatía diabética" para cuando existe constatación o diagnóstico histológico [3], aunque son escasas las situaciones en las que éste existe, y generalmente ocurre cuando hay sospecha de otras nefropatías en un paciente con DM.

Detección de la ERD

Las consecuencias en órganos diana de la DM y de la ERD son tardías por lo que el diagnóstico se basará en la detección de albuminuria, mediante el cociente albúmina/creatinina (CAC) en una muestra de orina aislada, o disminución del FGe (preferiblemente CKD-EPI). La combinación de las dos variables, FGe y el CAC en orina ha sido utilizada por las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) para establecer una tabla de riesgo en la que se incluye el de la mortalidad global, la mortalidad CV, el inicio de terapia sustitutiva renal, la insuficiencia renal aguda y la progresión renal [4]. Las primeras manifestaciones de la ERD se detectarán a través de estos parámetros, pero es importante considerar que no siempre seguirán el patrón clásico de la DM tipo 1 de albuminuria, con progresión a proteinuria y posterior descenso del FGe.

Prevalencia de ERD

En el estudio NHANES la prevalencia de ERD (FGe menor 60 ml/min/1,73m² o CAC > 30 mg/g) fue del 25%, FGe 30 mg/g: 16% y proteinuria (> 300 mg/g) de 4,6%. En nuestro país, en el estudio PERCEDIME2, los porcentajes fueron: 27,9%, 18%, 13% y 2,4% respectivamente.

Progresión, regresión y remisión de la ERD

Se considera progresión de la enfermedad renal o en este caso de la ERD cuando la tasa de FGe disminuye > 5 ml/min/año. También se considera progresión a nefropatía diabética establecida cuando el paciente presenta proteinuria (CAC > 300 mg/g). Los pacientes que presentan progresión de la ERD son aquellos con mayor tendencia a requerir terapia sustitutiva renal.

El estudio UKPDS ofreció una oportunidad para observar la historia natural de la ERD en pacientes con DM2 desde las primeras etapas de la evolución de la diabetes. De los pacientes incluidos, aproximadamente el 2% por año progresó de normo a microalbuminuria y de micro a macroalbuminuria. A una mediana de 15 años después del diagnóstico, el 40% de los participantes desarrollaron albuminuria y el 30% duplicó la creatinina sérica o alcanzó un FGe < 60 ml/min/1,73 m². Es de destacar que el 60% de los que desarrollaron disminución del FGe no presentaban previamente albuminuria y el 40% nunca desarrolló albuminuria durante el estudio [5].

La remisión y progresión de la ERD son nuevos términos a tener en cuenta. Se define remisión de la ERD cuando la albuminuria desciende por debajo de 300 mg/g en dos determinaciones consecutivas. Es importante considerar la variabilidad de la proteinuria intrapaciente [4], por ello se requiere confirmación con una segunda muestra tal y como se realiza en los ensayos clínicos. Se considera regresión de la ERD cuando se consigue la normalización en la tasa de disminución de FGe < 1 ml/min/año durante todo el período de observación, equivalente al proceso de envejecimiento natural en pacientes no diabéticos sin enfermedad renal. Los pacientes que consiguen tanto remisión como regresión tienen menos probabilidad de alcanzar la enfermedad renal terminal [6].

Un análisis del estudio Steno-2 mostró que el 31% de los DM2 con microalbuminuria progresaron a proteinuria, mientras que el 31% regresó a normoalbuminuria durante 7,8 años de seguimiento. El 38% permaneció con microalbuminuria durante este período de tiempo [7].

Los recientes ensayos clínicos con los inhibidores de co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han mostrado beneficio renal con regresión y remisión de la ERD en un porcentaje considerable de los pacientes de los estudios, estando incluso con tratamiento óptimo [8] [9].

Cambios en las formas de presentación de la ERD

La prevalencia de afectación de la ERD en el estudio UKPDS está cambiando con una evolución fluctuante y no siempre progresiva. Esto obviamente va a estar condicionado por el grado de control de los factores de riesgo que influyen en la evolución de la ERD, por los nuevos fármacos que disponemos que probablemente cambiarán en unos años la evolución de la enfermedad y por el

efecto del envejecimiento en la imbricación de lesiones vasculares y nefrotóxicas en el paciente con ERD.

En un análisis de NHANES en el que se comparan las formas de presentación de la ERD en los periodos 1988-1994, 1999-2004 y 2005-2008 se observa que la prevalencia de la ERD en la población general americana fue del 2,2%, 2,8% y 3,2% en los tres periodos del estudio, pero quizá sea más de interés al cambio de perfil de la ERD a lo largo de los años, con un descenso en la prevalencia de la albuminuria a lo largo de los años y un aumento en el porcentaje de pacientes con FGe reducido (Figura 1). La prevalencia de la albuminuria como manifestación de la ERD disminuyó del 21% al 16%, el FGe < 60 ml/min/1,73m² aumentó del 9% al 14%, aumentando los pacientes con FGe < 30 ml/min/1,73m² del 1% al 3%. El mejor control de la DM2 y de la presión arterial, así como el envejecimiento de la población diabética pueden ser factores que hayan contribuido a estos hallazgos [10] [11].

Nefropatía diabética no proteinúrica

Aunque la albuminuria y la proteinuria forman parte de la historia natural de la DM1, esta situación no es exactamente así en el curso evolutivo de la nefropatía de la DM2. Los datos de la encuesta NHANES III sugieren que el 30 % de los diabéticos tipo 2 con insuficiencia renal tienen una enfermedad renal no diabética, como lo demuestra la ausencia de albuminuria y retinopatía en esta subgrupo [12].

Por otra parte, se ha observado que algunos pacientes con DM2 experimentan un deterioro progresivo de la función renal, debido a diabetes, sin desarrollar proteinuria significativa. Esto puede llegar a afectar al 50% de los pacientes con DM2 e insuficiencia renal. En una encuesta de la Federación Internacional de Diabetes y la Sociedad Internacional de Nefrología, se incluyeron alrededor de 30.000 pacientes con DM2 de 33 países, y se observó que la prevalencia de normoalbuminuria, microalbuminuria o macroalbuminuria fue del 51, el 39 y el 10%, respectivamente [13]. Dichos hallazgos indican una carga sustancial de formas no proteinúricas de daño renal en la DM2.

Estos casos con pacientes normoalbuminúricos o con albuminuria leve son a menudo pacientes de edad avanzada, que generalmente, tienen antecedentes de enfermedad cardiovascular. La evolución a la enfermedad renal terminal es más lenta en este subgrupo de pacientes, aunque los análisis histológicos pueden mostrar lesiones glomerulares sorprendentemente avanzadas [14]. No está

claro por qué algunos pacientes presentan ERD convencional mientras que otros tienen una disminución más lenta de la función renal asociada con niveles normales de albuminuria o microalbuminuria. Se espera que una nueva clasificación patológica de la nefropatía diabética ayude a comprender estas discrepancias.

En este sentido, los subestudios de los ensayos clínicos pueden ayudar a conocer la implicación de la progresión de la ERD no proteinúrica. En un análisis post hoc del estudio EMPA-REG OUTCOME (empagliflocina vs placebo), se observó que los beneficios renales fueron independientes del fenotipo de ERD (proteinúrico no proteinúrico), mostrando un beneficio tanto en el agravamiento de nefropatía (reducción del riesgo del 19%) como en la variable exploratoria compuesta (reducción del FGe del 40%, duplicación de la creatinina sérica o muerte renal), mostrando en este caso una reducción del riesgo en el 60% [15]. En estos momentos, está en marcha el estudio EMPA-KIDNEY, que compara la empagliflocina frente a placebo en diabéticos y no diabéticos con FGe entre 20-45 mL/min/1,73 m², sin necesidad de que presenten albuminuria, o FGe entre 20-45 mL/min/1,73 m² con albuminuria > 300 mg/g [16]. Los datos de este y otros ensayos ayudarán a definir mejor las características de este fenotipo no proteinúrico de la EDR y la ERC y las mejores estrategias para la prevención de su progresión.

¿Cuándo sospechar una nefropatía no diabética en un paciente diabético?

La prevalencia de la DM2 en la población general en nuestro país es muy elevada, mostrando cifras del 13,8% [17], por lo que no es infrecuente que los pacientes diabéticos puedan presentar nefropatías no diabéticas. En una serie de biopsias renales realizadas en diabéticos en nuestro país, el 61,8% de los pacientes diabéticos biopsiados presentaban nefropatía diferente a la DM2 [18]. Obviamente las indicaciones de biopsia estaban realizadas en base a una elevada sospecha de otra nefropatía.

En la (Tabla 1) se muestran algunas características clínicas y de laboratorio que pueden llevar a sospechar tanto la existencia de nefropatía diabética como no diabética como causa de nefropatía, y que requerirían pruebas adicionales y quizá biopsia renal [19].

¿Cuándo realizar una biopsia renal en un paciente con diabetes mellitus?

La biopsia renal en pacientes con ERD sirve para el diagnóstico de otras nefropatías no diabéticas, pero también para un mejor conocimiento de la nefropatía diabética y de su pronóstico. Por el contrario, no se debe olvidar los posibles problemas relacionados con la propia biopsia renal en

estos pacientes por las posibles complicaciones hemorrágicas, especialmente en pacientes con muchas comorbilidades y tratamientos crónicos antiagregantes o anticoagulantes previos. Afortunadamente los protocolos actuales de trabajo han logrado minimizar las complicaciones postbiopsia renal [20].

Las recomendaciones de realizar una biopsia renal en pacientes diabéticos están fundamentalmente relacionadas con la sospecha de nefropatía no diabética, y en muchos casos están mencionadas en la (Tabla 1), pudiendo resumirlas en [21]:

Recomendaciones "menores" o de más dudosa recomendación:

Albuminuria sin retinopatía.

Rápido aumento en la proteinuria.

Investigación y ensayos clínicos.

Recomendaciones mayores:

Sospecha clínica o por biomarcadores de enfermedad sistémica u otras nefropatías.

AKI (lesión renal aguda) /rápido deterioro renal.

Hematuria/sedimento activo.

Síndrome nefrótico o proteinuria si la duración de la DM es menor de 5 años en ausencia de retinopatía.

Manifestaciones clínicas en otros órganos en pacientes con ERD

La DM suele estar asociada a múltiples complicaciones, que en el paciente con ERD son más frecuentes. Por ello, el nefrólogo debe familiarizarse y conocer la existencia de otras complicaciones clínicas, que frecuentemente deberá manejar o a veces derivar al especialista adecuado.

Estas complicaciones se pueden clasificar en:

Enfermedad macrovascular: Relacionada fundamentalmente con la arterioesclerosis y con fuerte impacto en la morbimortalidad del paciente con DM. En esta macroangiopatía se incluye la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica.

Enfermedad microvascular: Además de la nefropatía se incluyen la retinopatía diabética y la neuropatía.

Las manifestaciones de la microangiopatía están vinculadas también a otras lesiones que pueden aparecer en el paciente con DM y que es importante tenerlas en cuenta.

Otras manifestaciones clínicas de las complicaciones de la DM que pueden presentarse en el paciente con nefropatía

Muchas de ellas están relacionadas con la presencia de neuropatía autonómica, ya que ésta está implicada en la función de muchos órganos [22]. Destacamos:

Pie diabético (resultado de la isquemia por vasculopatía periférica, neuropatía o infección)

Disfunción eréctil (en la que están implicados factores metabólicos, isquémicos, neuropáticos, psicológicos y fármacos)

Disfunción esofágica y gastrointestinal (atonía esofágica, gastroparesia, colecistopatía hipotónica, estreñimiento y diarrea): aunque su presentación de forma muy sintomática es poco frecuente, suponen una importante reducción en la calidad de vida del paciente destacando la gastroparesia y las alteraciones de la motilidad del tracto gastrointestinal.

Fallo autonómico relacionado con la hipoglucemia, con falta de respuesta adrenérgica a la hipoglucemia.

Neuropatía autonómica cardiovascular: con hipotensión ortostática, isquemia miocárdica silenciosa e infarto de miocardio indoloro o escasamente sintomático.

Alteraciones óseas: mostrando un aumento en la fragilidad ósea con aumento en la incidencia de fracturas, reducción en la matriz ósea no mineralizada y enfermedad ósea de bajo recambio [23].

Alteraciones cutáneas (infecciones, dermatopatía diabética, necrobiosis lipoídica y lesiones relacionadas con isquemia y vasculopatía periférica).

Anemia en la nefropatía diabética: La anemia es más frecuente y precoz en la ERD que en otras etiologías. Son múltiples los mecanismos patogénicos entre los que destacan una mayor tendencia al sangrado por mayor disfunción plaquetar, menor detección de O₂ debido a la neuropatía autónoma, uso de bloqueadores del SRAA, efecto inhibitorio de citocinas inflamatorias y peor respuesta a la eritropoyetina [24].

2.- ANATOMIA PATOLOGICA DE LA NEFROPATIA DIABÉTICA

La enfermedad renal diabética constituye la causa más frecuente (23-25%) de enfermedad subyacente en pacientes con necesidad de tratamiento renal sustitutivo [2]. En su fisiopatología interviene la activación de una serie de mecanismos metabólicos, donde cabe destacar la formación de productos de glicosidación avanzada que interaccionan con receptores localizados en células endoteliales, mesangiales, musculares lisas y podocitos del riñón, desencadenando un estado proinflamatorio con activación de factores de crecimiento, aumento de la formación de especies reactivas de oxígeno y activación de la apoptosis de podocitos. Además, también intervienen una serie de factores hemodinámicos que desencadenan la vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente, lo que conduce a una hiperfiltración glomerular. Todo esto contribuye al desarrollo y la progresión de la afectación renal en la DM y va a tener una traducción clínica y morfológica.

Características macroscópicas:

Los riñones están bilateralmente aumentados de tamaño excepto en la afectación terminal, donde ya presentan un tamaño normal o disminuido.

Se pueden asociar cicatrices corticales por nefropatía hipertensiva o pielonefritis (en el contexto de una diabetes crónica)

Características microscópicas:

(Figura 2) (Figura 3) (Figura 4)

No hay diferencias en los hallazgos histopatológicos de la nefropatía diabética debida a DM tipos 1 y 2.

A nivel glomerular:

El cambio inicial es un engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular (MBG), que puede observarse incluso en ausencia de proteinuria. Se requiere estudio ultraestructural para observar estos cambios, y empieza a ser reconocible en la microscopía óptica cuando el grosor está aumentado x4.

En estadios posteriores, los glomérulos muestran una expansión mesangial y esclerosis, donde puede observarse, además de aumento de la matriz, hiper celularidad difusa, sobre todo en la fase inicial.

Con la evolución aparecen lesiones mesangiales nodulares de distribución irregular, centradas por matriz acelular y rodeadas por núcleos dispersos, que se tiñen con PAS y plata metenamina de Jones, siendo negativas para rojo congo (muy importante para el diagnóstico diferencial con la amiloidosis). Se denominan nódulos de Kimmelstiel Wilson. La esclerosis progresiva del mesangio va dando lugar a la obliteración de las luces capilares.

Otro hallazgo frecuente son los microaneurismas, que se asocian con la mesangiólisis (pérdida de densidad de la matriz), más frecuente en la periferia de los nódulos. Es infrecuente la formación de trombos, aunque se puede observar fragmentación de eritrocitos.

Otras lesiones características que se pueden observar en el glomérulo son la insudación hialina en las paredes de los capilares glomerulares (tapón de fibrina) y la gota capsular entre el epitelio parietal y la cápsula de Bowman (proteínas plasmáticas). Este hallazgo no es específico de la nefropatía diabética y puede observarse hasta en un 5% de biopsias de pacientes no diabéticos.

Las esclerosis segmentarias se inician por daño de los podocitos y la exposición de la MBG, creando adherencias entre el penacho capilar y la cápsula de Bowman y una cicatrización en forma de esclerosis y fibrosis, que se pone de relieve con las tinciones de PAS, tricrómico de Masson y plata metenamina. Cuando la esclerosis y cicatrización afectan al polo tubular dan lugar a lesiones de la punta, con glomérulos atubulares, sin continuidad con el túbulo contorneado proximal.

No se observa ni necrosis, ni cambios inflamatorios y raramente se han descrito semilunas, que podrían constituir una respuesta infrecuente a una proteinuria importante.

Los glomérulos van sufriendo una esclerosis global con la evolución de la enfermedad hacia formas terminales.

En los túbulos

Cuando hay proteinuria importante se observan en los túbulos proximales gotículas de reabsorción de proteínas y de lípidos.

En la nefropatía diabética avanzada aumenta el grado de atrofia tubular, que se acompaña de fibrosis intersticial.

Las membranas basales tubulares (MBT) están engrosadas por depósito aumentado de colágeno, tanto en los túbulos atróficos como en los no atróficos.

En la cetoacidosis diabética aguda, los túbulos proximales contienen abundantes vacuolas claras de glucógeno.

A nivel del intersticio:

Se puede observar un grado variable de inflamación, con linfocitos, eosinófilos y neutrófilos ocasionales, que no representan una pielonefritis, a no ser que el infiltrado intersticial sea prominente o con cilindros de neutrófilos asociados.

En el compartimento vascular:

Las arterias más grandes, incluidas las arcuatas, muestran fibrosis de la íntima

En la nefropatía diabética grave puede verse también arterioesclerosis con depósitos lipídicos en arterias más pequeñas.

En las arteriolas, tanto aferentes como eferentes, suele verse hialinosis.

También puede observarse insudación hialina (de proteínas plasmáticas) en arterias interlobulillares y arteriolas terminales, que puede afectar a la íntima y la media o ser transmural. En estos casos, si es transmural, causa una obstrucción de la luz que puede cursar con colapso isquémico y esclerosis de los glomérulos distales.

Pruebas complementarias: Inmunofluorescencia directa:

Se puede ver una tinción lineal difusa con IgG de intensidad 2 o mayor en MBG y MBT. Se debe a un atrapamiento no inmunológico de proteínas a nivel de las membranas basales, anormalmente engrosadas. No hay depósito específico de cadenas ligeras (puede simular una nefritis anti-MBG).

Se pueden ver depósitos de IgM y C3 inespecíficos por atrapamiento en las zonas de esclerosis segmentaria.

No se observan inmunocomplejos específicos salvo que haya una glomerulonefritis superpuesta.

Las gotículas de reabsorción de proteínas en los túbulos se pueden teñir con albúmina.

Microscopía electrónica:

El hallazgo más precoz de la nefropatía diabética es un engrosamiento difuso de la lámina densa de la MBG, que alcanza un grosor > 600 nm. Puede empezar siendo segmentario, cerca de las zonas de microaneurisma.

Aumento de la matriz mesangial por:

Material fibrilar fino (fibrilosis diabética, fibrillas de 10 nm de grosor)

Mesangiolisis: focos transparentes de predominio en la periferia de los nódulos

Restos celulares en los nódulos, pero no depósitos amorfos (no inmunocomplejos)

Variable borramiento de procesos pedicelares (menos extensa que en podocitopatías)

La MBT está engrosada y laminada

Pronóstico

La intensidad de la esclerosis mesangial, la glomeruloesclerosis renal y la fibrosis intersticial se correlacionan con la progresión de la enfermedad y el descenso de la función renal.

Los cilindros de neutrófilos y los neutrófilos intersticiales obligan a evaluar el cultivo de orina.

Informe anatomopatológico:

Debe incluir la clasificación de la nefropatía diabética (Clasificación de Tervaert 2010 [25], modificada en 2014 [26]).

Clase I: engrosamiento de la MBG (menor de 395 nm en mujeres y mayor de 430 nm en hombres)

Clase II: expansión mesangial: la anchura de la matriz mesangial es mayor de 2 núcleos de células mesangial en > 25% de las áreas mesangiales

IIa: leve, inferior al área media de la luz capilar

IIb: intensa, superior al área media de la luz capilar

Clase III: esclerosis nodular (nódulos de Kimmelstiel-Wilson), al menos un nódulo convincente.

Clase IV: glomeruloesclerosis diabética avanzada: glomeruloesclerosis global en > 50% de los glomérulos (resto con lesiones clase I-III).

Se informan además:

Intensidad de la fibrosis intersticial en 5 grados (0, 50%) y las lesiones vasculares (arterio y arterioloesclerosis, hialinosis).

Inflamación intersticial (0: ausente, 1: asociada a atrofia tubular y fibrosis, 2: fuera de las áreas de atrofia tubular y fibrosis intersticial).

Hialinosis arterial (0: ausente; 1: al menos 1 área; 2: > 1 área).

Arterioesclerosis: (NA: no hay vasos, 0: sin engrosamiento de la íntima; 1: íntima de grosor superior al de la media; 2: íntima de grosor mayor al de la media)..

TABLAS

Tabla 2. Hialinosis arteriolar

Hialinosis en arteriola eferente	Hialinosis arterial extraglomerular
Expansión mesangial leve	Expansión mesangial severa
Tapón de fibrina: insudación hialina en las paredes de los capilares glomerulares	Gotas capsulares
Nódulos de Kimmelstiel Wilson (20x)	Nódulos de Kimmelstiel Wilson (40X)
Inflamación en áreas de atrofia y fibrosis	Fibrosis y esclerosis glomerular global

Tabla 2.

Tabla 1: Características clínicas y de laboratorio que puedan llevar a sospechar tanto la existencia de nefropatía diabética como no diabética

A favor de nefropatía diabética	A favor de nefropatía no diabética
Albuminuria persistente	Proteinuria extrema (>6 g/día)
Sedimento urinario «limpio» o inactivo	Hematuria persistente (micro o macroscópica) o sedimento urinario activo
Progresión lenta de la nefropatía	Deterioro rápido del FGe
FGe disminuido con proteinuria	FGe disminuido con escasa o nula proteinuria
Otras complicaciones diabéticas en diabéticos de mas de 5 años de evolución	Otras complicaciones diabéticas de <5 años de evolución
	Historia familiar de ERC no diabética
	Signos o síntomas de enfermedad sistémica
	>30% de reducción del FGe en los 1-3 meses tras inicio del tratamiento con IECA o ARA II
	Hipertensión arterial refractaria

FGe: filtrado glomerular estimado

ERC: enfermedad renal crónica

IECA: inhibidores del enzima conversiva de la angiotensina II

ARA II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II

Tabla 1.

IMÁGENES

Figura 1. Cambios en la albuminuria y FGe en pacientes diabéticos en el NAHNES (años 1988-1994 a 2009-2014) (Afkarian M. JAMA 2016; 316: 602-610)

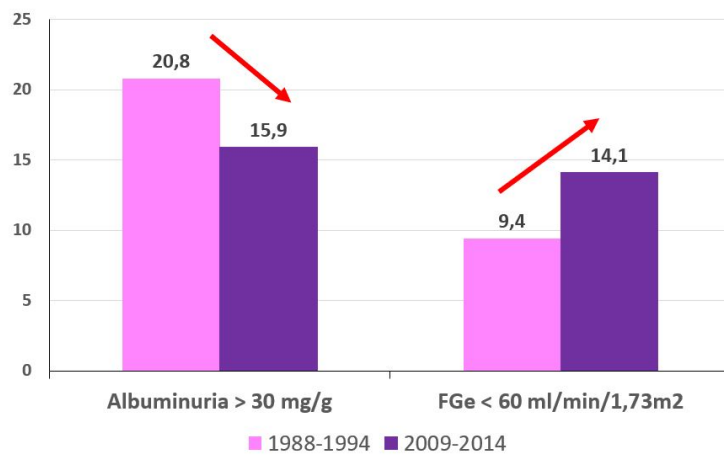


Figura 1.

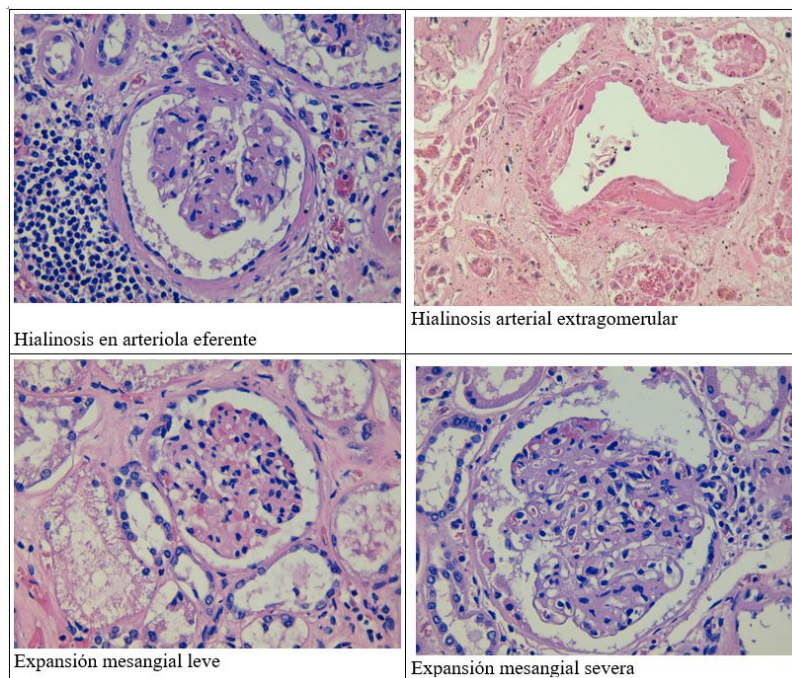


Figura 2.

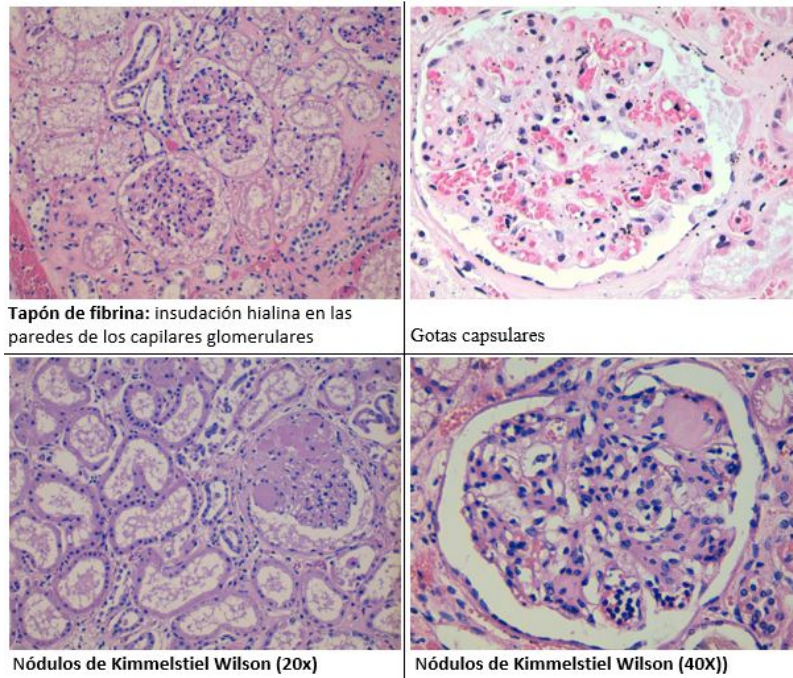


Figura 3.

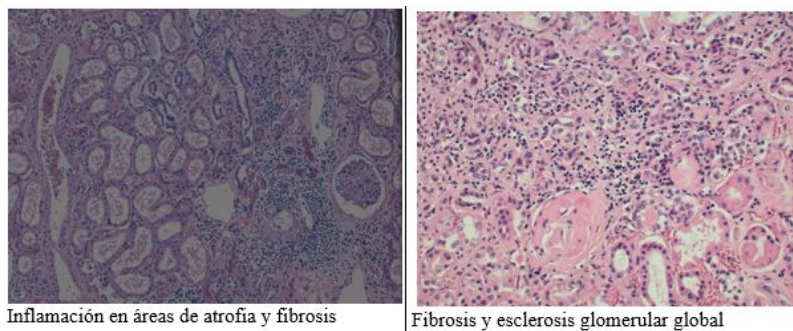


Figura 4.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. [Pubmed]
2. Reutens AT: Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013; 97: 1¿18. [Pubmed]
3. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-45. [Pubmed]
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3(1):1-150. [Pubmed]
5. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, BilousRW, 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¿232. [Pubmed]

6. Hovind P, Tarnow L, Parving HH. Remission and regression of diabetic nephropathy. *Curr Hypertens Rep.* 2004;6(5):377-82 [Pubmed]
7. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O: Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2784&2788. [Pubmed]
8. Wheeler DC, James J, Patel D, Viljoen A, Ali A, Evans M, Fernando K, Hicks D, Milne N, Newland-Jones P, Wilding J; as part of the Improving Diabetes Steering Committee. SGLT2 Inhibitors: Slowing of Chronic Kidney Disease Progression in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11(12):2757-2774. [Pubmed]
9. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, Wanner C. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(8):610-621. [Pubmed]
10. Afkarian M, Zelnick LR, HallYN, Heagerty PJ, Tuttle K, WeissNS, de Boer IH. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016; 316: 602&610. [Pubmed]
11. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2011;305(24):2532-9. [Pubmed]
12. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2003;289(24):3273-7. [Pubmed]
13. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG, DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int.* 2006;69(11): 2057-63. [Pubmed]
14. Halimi JM. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2012;38(4):291-7. [Pubmed]
15. Wanner C, Zinman B, George JT, Mattheus M, von Eynatten M, Inzucchi SE, Hausk SJ. Empagliflozin and cardiorenal outcomes in patients with nonproteinuric kidney disease in the EMPA-REG OUTCOME trial. En: 55th Annual Meeting the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Barcelona, 16-20 Sept 2019. 55th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2019; 62: 1&600 (Abstract nº 5). [Pubmed]
16. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). [Internet]. En: *ClinicalTrials.gov.* 20 Jul 2018. [Actualizado 14 Ene 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110> [Pubmed]
17. Soriguer 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.* 2012 ;55(1):88-93. [Pubmed]
18. Bermejo S, Soler MJ, Gimeno J, Barrios C, Rodríguez E, Mojal S, Pascual J. Predictive factors for non-diabetic nephropathy in diabetic patients. The utility of renal biopsy. *Nefrologia.* 2016 ;36(5):535-544 [Pubmed]
19. McFarlane P, Cherney D, Gilbert RE, Senior P. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S201-S209 [Pubmed]
20. Peters B, Nasic S, Segelmark M. Clinical parameters predicting complications in native kidney biopsies. *Clin Kidney J.* 2019;13(4):654-659. [Pubmed]

21. Bermejo S, García-Carro C, Soler MJ. Diabetes and renal disease-should we biopsy? *Nephrol Dial Transplant*. 2019;gfz248. [Pubmed]
 22. Górriz JL, Beltrán S. Cambios inducidos por la enfermedad renal crónica en los pacientes con diabetes. *Av Diabetol*. 2010; 26:235-41. [Pubmed]
 23. Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect*. 2019;8(3):R55-R70. [Pubmed]
 24. Tsai SF, Tarng DC. Anemia in patients of diabetic kidney disease. *J Chin Med Assoc*. 2019;82(10):752-755. [Pubmed]
 25. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. Thijs W. Cohen Tervaert, Antien L. Mooyaart, Kerstin Amann et al on behalf of the Renal Pathology Society, *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 556-563. [Pubmed]
 26. An Y, Xu F, Le W, Ge Y, Zhou M, Chen H, Zeng C, Zhang H, Liu Z. Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):257-66. [Pubmed]
-