

# ZERO tolerancia



## Tratamiento de la Enfermedad Renal Diabética

Beatriz Fernández-Fernández<sup>a</sup>, Alberto Ortiz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid

Fecha actualización: 13/05/2021

### TEXTO COMPLETO

#### INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica secundaria a la diabetes (ERD) es actualmente la primera causa de tratamiento renal sustitutivo (TRS) con una mortalidad cardiovascular y por cualquier causa que supera en alrededor de 40 veces la mortalidad de la población general, es más, la ERD ya en estadios iniciales se asocia a incremento de mortalidad que va en aumento conforme disminuye la función renal, además se asocia con frecuencia a HTA y retinopatía diabética que complican aún más si cabe el devenir del paciente con ERD [1].

La hiperglicemia determina la progresión de la ERD, desarrollando alteraciones de la hemodinámica renal como la hiperfiltración glomerular e hipertensión, junto con alteraciones secundarias del endotelio vascular, por tanto, el control glicémico será la base del tratamiento de los pacientes con ERD[2]. Asimismo, se desencadena una respuesta de estrés celular proinflamatorio en podocitos y células tubulares renales, cuya expresión analítica consiste en albuminuria, que progresará a proteinuria franca y a enfermedad renal terminal. A pesar de los tratamientos antidiabéticos

convencionales, existe riesgo residual de progresión de la ERD que ha mejorado con los nuevos tratamientos con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) [3].

El manejo de la ERD es multidisciplinar, incluyendo a endocrinología, nefrología, oftalmología, cardiología y cirugía vascular con el objetivo de conseguir un tratamiento integral. Estudios observacionales poblacionales han demostrado la relación entre los factores de riesgo no controlados y el riesgo de mortalidad por complicaciones de la diabetes[2]

El objetivo global del tratamiento de la ERD sería inicialmente evitar la aparición de albuminuria patológica (prevención primaria), y su progresión a nefropatía diabética establecida (prevención secundaria). En la nefropatía establecida, el objetivo terapéutico será enlentecer la progresión, retrasando la evolución a la enfermedad renal crónica terminal (ERC estadio G5) [1] [4].

Las principales medidas terapéuticas son el control glucémico y el control de la presión arterial y proteinuria, así como los cambios en el estilo de vida, el cese de hábito tabáquico y la dieta. El control de la hiperlipidemia es importante desde el punto de vista cardiovascular, pero no se ha demostrado que modifique la evolución de la función renal. En las nuevas guías europeas KDIGO de manejo de diabetes en enfermedad renal se ha incluido además el tratamiento con aspirina de la enfermedad cardiovascular prevalente como prevención secundaria [2].

En la (Tabla 1) se resumen las recomendaciones generales para el paciente con ERD.

#### Control glucémico

Las guías de tratamiento de la Sociedad americana de diabetes (ADA) y guías KDIGO han resaltado que la intervención más efectiva para conseguir nefroprotección, tanto en DM1 como en DM2 es el control glicémico estricto. A menor valor de HbA1c (hemoglobina A1c), menor el riesgo de aparición de albuminuria. El control metabólico estricto disminuye el riesgo de aparición y progresión de la ERD. Para ello, continúa siendo prioritario el tratamiento con metformina, asociado a los nuevos antidiabéticos iSGLT2 y/o arGLP1. Los fármacos para el control glicémico se abordan en otro capítulo. [2]

#### Control de la proteinuria y tensión arterial.

Un descenso de la tensión arterial, independientemente del fármaco utilizado para ello, reducirá también el riesgo de complicaciones cardiovasculares. No obstante, el excesivo control tensional

tiene efectos deletéreos sobre el filtrado glomerular, por lo que el control tensional óptimo todavía no está bien establecido y existen diferencias entre las diferentes sociedades científicas respecto a este tema [5].

Las guías europeas de ESH/ESC de hipertensión arterial del año 2018 recomiendan un objetivo de tensión arterial alrededor de 130/80 mmHg para pacientes diabéticos menores de 65 años, y entre 130-140/80 mmHg para los pacientes ancianos. Las guías de la ADA en 2020 recomiendan en diabéticos una presión arterial < 140/90 mmHg, siendo la diana < 130/80 mmHg si hay alto riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida. Las guías ASH/ACC 2017, recomiendan inicio de tratamiento hipotensor en pacientes diabéticos con TA  $\geq$  130/80 mmHg y las guías KDIGO de diabetes en enfermedad renal de 2020 y de hipertensión en 2021 recomiendan que la tensión arterial sea inferior a 140/90 mmHg en diabéticos con ERC sin albuminuria patológica y < 130/80 si la albuminuria está por encima de 30 mg/g [2][6][7][8].

Las últimas guías KDIGO publicadas en hipertensión arterial señalan también la falta de certeza sobre el descenso tensional en los pacientes con HTA y DM, aunque en general los estudios van a favor del control estricto de la tensión arterial, con reducción de eventos cardiovasculares mayor, aunque con reducciones de riesgo proporcionales menores que en aquellos pacientes sin diabetes [5].

En lo que sí existe un acuerdo es respecto a la importancia del tratamiento con de fármacos inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (iSRAA) como primera elección, ya que han demostrado en múltiples ensayos clínicos su efecto nefroprotector, tanto en DM1 como en DM2, disminuyendo la frecuencia de progresión de albuminuria a proteinuria macroscópica en la ERD establecida, retrasando a largo plazo la pérdida de función renal y enfermedad renal terminal [2][5][7].

En la mayor parte de los hipertensos y diabéticos es necesario añadir otros tratamientos para conseguir la reducción de los valores de tensión arterial hasta objetivos, incluyendo la asociación de varios fármacos hipotensores, siendo uno de ellos diurético, antagonista del calcio o ambos [2].

Otros hipotensores que han demostrado una acción anti-proteinúrica persistente en la ERD son los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, como diltiazem y verapamilo, y los antagonistas de receptor mineralocorticoide (espironolactona, eplerenona, finerenona), o los diuréticos tiazídicos, siempre con acción aditiva junto a los iSRA, En este sentido, la dieta sin sal estricta (< 70 mEq de

sodio/día) tiene un efecto antiproteinúrico adicional al de la terapia antihipertensiva principalmente en los pacientes con DM2 [3].

### Bloqueo del SRA

En la ERD, medicación antiproteinúrica de elección se basa en iSRA, entre los que se incluyen los IECA y los ARA2, que han demostrado retrasar la progresión de ERC proteinuria en la enfermedad renal y reducir además la enfermedad [9][10][11][12].

Los iSRA disminuyen la presión intraglomerular, disminuyendo la hiperfiltración, que se asocia a la progresión de la enfermedad renal, y que precede a los efectos derivados de la proteinuria mantenida, como la inflamación y la fibrosis [13][14].

En prevención primaria, los iSRA mejoran en los pacientes hipertensos DM1 o DM2 el riesgo de desarrollar albuminuria en comparación con verapamil (BENEDICT) o los diuréticos (ADVANCE) [15][16]. En pacientes con DM1, los ensayos clínicos demostraron la superioridad de los IECA tanto en normotensos como en hipertensos en la progresión de la ERD respecto a placebo [17].

En los pacientes con DM2 y ERD, los ensayos clínicos más relevantes, RENAAL (losartan vs placebo) e IDNT (Irbesartan vs placebo o amlodipino) con pacientes macroalbuminúricos demostraron una reducción relativa del riesgo de duplicación de la creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>) o enfermedad renal crónica avanzada comparada con placebo [18][19] aunque existió un riesgo renal residual de entre 6 a 8 por cada 100 pacientes-año para los objetivos individuales y de 11 por 100 pacientes-año para el objetivo combinado compuesto [18]19[20].

Los ensayos IRMA-2 en irbesartan vs placebo e INNOVATION en telmisartan en pacientes con albuminuria moderada (30-300 mg/24h) mostraron también la reducción de albuminuria por el bloqueo del SRA en pacientes con DM2 [21][22].

Teniendo en cuenta los beneficios del bloqueo del SRA, se propuso el doble bloqueo con IECA y ARA2 para disminuir la proteinuria [23] puesto que su acción se ejercía tanto sobre el descenso de la producción de angiotensina II (IECA) como por el bloqueo de los receptores AT1 (ARA2), pero el metanálisis publicado por Makani et al. obligó a la agencia reguladora europea (EMA) a revisar y desaconsejar el bloqueo dual del SRA por sus efectos deletéreos, tras mostrar varios ensayos clínicos (ALTITUDE, ONTARGET o Va-NEPHRON) un aumento de efectos adversos como hiperpotasemia, fracaso renal agudo e hipotensión sin un claro beneficio[24][25][26][27].

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han demostrado diferencias significativas entre IECA o ARA2. El estudio DETAIL comparando enalapril con telmisartan durante unos 5 años de seguimiento en más de 200 pacientes con DM2, hipertensión y albuminuria moderada no demostró diferencias entre ambos tratamientos por lo que existe un consenso general a favor del uso de ambos fármacos indistintamente [28].

Los antagonistas no selectivos de receptor mineralcorticoide (espironolactona y eplerenona) también han demostrado nefroprotección y disminución de la proteinuria cuando se utilizan junto a iSRA pero deben utilizarse con precaución por el riesgo añadido de hiperpotasemia y deterioro de la función renal, siendo indispensable la monitorización estrecha [29].

Recientemente la finerenona, un nuevo antagonista no esteroideo del receptor mineralcorticoide, se ha mostrado seguro asociado a los iSRA en el tratamiento de la ERD. Finerenona ha demostrado en 5734 pacientes con DM2 con iSRA durante 2,6 años una reducción del riesgo de evento compuesto primario consistente en descenso de  $\geq 40\%$  en el FGe desde basal, muerte por causa renal o fallo renal terminal comparado con placebo[30]. Además, finerenona también redujo el riesgo de eventos cardiovasculares, tanto con enfermedad cardiovascular previa como en ausencia de la misma, sin relación con descenso de la tensión arterial (sólo descendió alrededor de 2-3 mmHg la TAS) [31].

El principal efecto adverso de finerenona fue la hiperpotasemia (18%),

habitualmente leve-moderada, que no precisó la retirada del fármaco. Ocurrió hiperpotasemia grave en un 2,3% de pacientes frente a 0,8% en placebo [30].

### Hiperlipidemia

La DM es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, incrementándose en más de 2 veces el riesgo sobre la población sin diabetes. El riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares aumenta con el desarrollo de albuminuria, retinopatía y neuropatía[32][33]. La hipertensión, dislipemia, obesidad y el hígado graso no alcohólico coexisten con la DM2, confiriendo un exceso de mortalidad que hace necesario el tratamiento intensivo de la dislipemia [34]. En el paciente diabético, la dislipidemia representa un conjunto de anomalías lipídicas, de las cuales el colesterol no HDL y el ApoB son buenos marcadores de riesgo, por lo tanto, el colesterol no HDL  $< 100$  mg/dl y el ApoB  $< 80$  mg/dl son deseables en los pacientes de alto riesgo, bajando los valores para colesterol no HDL a  $< 85$  mg/dl y ApoB  $< 65$  mg/dl en los de muy alto riesgo.

En el paciente diabético, el LDL-C es el objetivo principal. Esto se consigue principalmente mediante el uso de estatinas, que han demostrado reducción de eventos cardiovasculares en un 23% por cada mol/L de descenso de los valores de LDL-C [35].

El primer ensayo clínico en pacientes con ERC, SHARP, demostró la efectividad de sinvastatina-ezetimibe en pacientes con ERC leve-moderada, siendo menos efectivo en estadios más avanzados de enfermedad renal. (SHARP), corroborándose en otros estudios [36][37]. En estadios más avanzados de enfermedad renal, debemos ajustar la dosis para conseguir la mejor reducción de LDL-C a la menor dosis posible, teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios dado que las estatinas se metabolizan por la vía CYP3A4 [35][36].

Las guías ADA 2021 recomiendan como prevención primaria de enfermedad aterosclerótica los cambios del estilo de vida, insistiendo en la dieta mediterránea con reducción de grasas saturadas, ingesta de ácidos grasos omega-3, fibra y esteroides vegetales, combinado con ejercicio físico para evitar sobrepeso y conseguir reducción del mismo y del sedentarismo acompañante en el paciente diabético [38].

En pacientes con diabetes entre 40-75 años, se sugiere además estatina, que podría considerarse a partir de los 20 años. En prevención secundaria, se recomienda mantener LDL colesterol  $\leq 70$  mg/dl. Las estatinas se pueden asociar a ezetimibe en caso de ser necesario o utilizando inhibidores de PCSK9 en pacientes de alto riesgo renal y cardiovascular en el que no se consiguen objetivos con estatinas [38].

Las guías KDIGO de lípidos en la enfermedad renal recomiendan prevención primaria con estatinas o estatina ezetimiba en todo diabético con una edad superior a 50 años, con albuminuria patológica (A2, A3) o disminución del filtrado glomerular  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Estas guías no fijan diana de LDL-C con el objeto de evitar medidas repetidas de colesterol [39].

Las últimas guías de la ESC (Sociedad Europea de Cardiología) consideran a los pacientes con ERC como pacientes de muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, recomendando el uso de estatinas asociada si es necesario con ezetimibe y manteniendo dicho tratamiento durante toda la evolución del paciente. No recomiendan su retirada si el paciente inicia tratamiento renal sustitutivo. No obstante, no se recomienda comenzar con estatinas una vez que el paciente inicia diálisis [35].

Cambios del estilo de vida:

Las guías de tratamiento en nefropatía diabética inciden en la recomendación de cese de hábito tabáquico en los pacientes con ERD.

Existen innumerables beneficios sanitarios del cese del hábito tabáquico, desaconsejando también el uso de los nuevos dispositivos de “vapeo” de nicotina. Este cese del tabaco puede realizarse con intervenciones en la conducta, farmacoterapia y combinando ambos, aunque se debe tener especial cuidado con bupropion y vareniciclina que han de ajustarse a la función renal [8].

### Ejercicio físico

En general, los pacientes diabéticos que realizan ejercicio físico mejoran su actividad cardiometabólica, renal y también cognitiva[40][41]. A pesar de las limitaciones funcionales que pueden darse en los pacientes con ERD, el incremento de actividad física se ha relacionado con beneficios renales y cardiovasculares, aunque alrededor de 2/3 de los enfermos renales no realizan el ejercicio mínimo recomendado, empeorando más si cabe a mayor grado de insuficiencia renal, lo cual lleva a un sedentarismo que disminuye el gasto energético, y aumenta el riesgo de muerte y hospitalización [42][43]. El estudio multicéntrico más amplio hasta la fecha sobre los cambios en el estilo de vida en pacientes con DM2 mostró en un subanálisis, que los pacientes con un alto riesgo de ERCA veían reducida su incidencia de alto riesgo renal en un 31% con las intervenciones sobre el estilo de vida para conseguir pérdida de peso [44].

La recomendación de las guías de ERD es ejercicio al menos moderado de unos 150 minutos semanales, siempre que sea tolerado, con un grado de evidencia 1D [2].

Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes pérdida de peso con ejercicio regular ajustado a su edad, situación física y clínica apoyándose para ello en equipos multidisciplinares (nutricionistas, enfermería, rehabilitación) y evitando sobre todo el sedentarismo en la población diabética en general y en la ERD en particular.

### Dieta saludable, hiposódica e hipoproteica

Aun en ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, las guías de tratamiento de paciente diabético recomiendan el consumo de vegetales, productos integrales, fibra, legumbres y grasas insaturadas [2][38].

Con respecto a la ingesta proteica, aunque en modelos animales el efecto nefroprotector es claro[45], en la práctica clínica diaria no es tan evidente. En general, las guías recomiendan que los

pacientes con ERD que no se encuentren en diálisis consuman una dieta hipoproteica de 0,8 g/kg/día, como aconseja la OMS [2] no siendo superior a 1,0 g/kg/día. Las dietas hiperproteicas sí han demostrado deterioro de la enfermedad renal. Se recomienda asimismo sustituir carne roja por carnes blancas y pescados.

Las restricciones dietéticas muy estrictas pueden dar lugar en el paciente diabético a situaciones de desnutrición proteico-calórica, teniendo en cuenta que dichos pacientes se encuentran ya bajo dietas restrictivas en carbohidratos (Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. World Health Organization: World Health Organization Technical Report Series, 2007).

Los pacientes diabéticos que se encuentren ya en tratamiento renal sustitutivo con diálisis deben ingerir mayor cantidad de proteínas (1.1-1.2 g/kg/d) debido al alto catabolismo proteico y las pérdidas de aminoácidos y proteínas en el dializado, así como el riesgo de desnutrición proteico-energética [46]. Asimismo, en general, los carbohidratos derivados de azúcares deben reducirse a menos del 10% de la ingesta y se deben evitar grasas saturadas [46].

Con respecto a la restricción salina, se recomienda una ingesta de sodio < 2 g/día (entre 1,5 y 2,3 gr/d) que sería equivalente a <5 g de sal por día, es decir, una eliminación urinaria de sodio < 90 mmol en 24 horas [8]. Algunas revisiones al respecto promulgan que podría existir una hiponatremia derivada de una restricción excesiva de sodio en la dieta, así como un descenso de la sensibilidad a la insulina [46].

En los casos de ERD en ERCA, puede existir un fenómeno de resolución espontánea de la hiperglucemia con frecuentes episodios incluso de hipoglucemia, con lo que las restricciones dietéticas en la población con enfermedad renal avanzada difieren de la población con ERC leve-moderada [46].

### Fármacos emergentes en el tratamiento de la ERD: el gran panteón de los caídos

En los últimos años, múltiples ensayos clínicos han fracasado en el tratamiento de la ERD [47]. Fármacos prometedores como paricalcitol, o bardoxolona han fallado en su intento de demostrar beneficio en la ERD. Además, la aparición de los iSGLT2, en uso combinado con iSRA, ha demostrado reducción de evento renal compuesto tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos [48][49]. Los nuevos fármacos en estudio deben mostrar al menos no inferioridad de estos tratamientos en uso combinado.



Algunos fármacos que comentamos a continuación han resultado prometedores en combinación con iSRA en retrasar el deterioro de la función renal en pacientes con ERD.

**Pentoxifilina:** es un inhibidor de la fosfodiesterasa, con bajo coste y efectos antiinflamatorios, que demostró en ensayos clínicos abiertos, aleatorizados y no controlados con placebo una disminución de la albuminuria, retrasando la progresión de la enfermedad renal diabética en conjunto con tratamiento con iSRA. Desafortunadamente, otros inhibidores de la fosfodiesterasa han sido descartados tras ser fallidos en ensayos en fase 2, además, su bajo precio y disponibilidad en el mercado pone en duda la realización de ensayos clínicos controlados con placebo [50].

**Atrasentan:** antagonista selectivo del receptor selectivo de la endotelina tipo A (ETA), demostró enlentecer la progresión de la ERC en pacientes con ERD en el ensayo clínico fase 3 SONAR; aunque no disminuyó eventos cardiovasculares, y sin embargo, los pacientes debían ser seleccionados cuidadosamente para evitar problemas de sobrecarga de volumen y sodio, efectos secundarios muy frecuentes en los inhibidores de la endotelina [51]. No está en el mercado.

**Selonsertib:** inhibidor selectivo de la quinasa reguladora de la señal de apoptosis 1 (ASK1). En ensayo en fase 2 de eficacia y seguridad en 333 pacientes con ERD moderada a severa no demostró inicialmente un cambio de FGe sobre el basal a las 48 semanas. No obstante, en un análisis secundario, entre 4 y 48 semanas de tratamiento, selonsertib fue seguro y mejoró la reducción de FGe en un 71% en los pacientes que recibieron 18 mg de selonsertib, sin efecto significativo sobre la albuminuria [52]. Otro ensayo clínico en fase 2 está en marcha y se completará en septiembre 2021 (NCT04026165). No está en el mercado.

**Propagermanio:** inhibidor de quimioquinas CCR2 mostró inicialmente efectos renoprotectores en el ensayo clínico fase 2 con 332 pacientes con ERD [53]. Aunque el tratamiento es bien tolerado, el estudio piloto realizado en 19 pacientes japoneses no demostró una reducción de albuminuria con 30 mg al día durante 12 meses [54].

Tratamiento renal sustitutivo en el paciente diabético Diálisis en paciente diabético

La supervivencia del paciente diabético en diálisis es inferior a la del paciente no diabético, debido principalmente a un incremento en la mortalidad cardiovascular e infecciones [55].

Tanto la diálisis peritoneal como hemodiálisis son opciones igualmente válidas para el paciente diabético, aunque tienen peculiaridades. Son más frecuentes hipotensión intradiálisis durante la

hemodiálisis o la dificultad de control glucémico en diálisis peritoneal con el uso de soluciones de glucosa [56].

El tratamiento de la glicemia es complejo, dados los cambios en la homeostasis de la glucosa, el medio urémico y el propio tratamiento.

Hasta en 1/3 de pacientes diabéticos, la diabetes se resuelve espontáneamente, llegando a valores de HbA1C < 6%, lo que llamamos fenómeno de “Burnt-Out Diabetes”. Por otra parte, debemos tener en cuenta que muchos de los fármacos hipoglicemiantes no se pueden utilizar en pacientes en diálisis [55]. En los pacientes en diálisis peritoneal se pueden utilizar soluciones de aminoácidos y de poliglucosa para intentar disminuir la carga de glucosa de las soluciones de glucosa [57].

### Trasplante renal y diabetes

El trasplante renal es el tratamiento sustitutivo renal de elección en el paciente diabético, y se asocia a una mayor calidad de vida y supervivencia que la diálisis.

Los resultados del trasplante son similares a los de la población no diabética, aunque existe un incremento de riesgo de infecciones, amputaciones y ceguera en pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos. Además, pacientes no previamente diabéticos puedan desarrollar durante el trasplante una diabetes relacionada con el mismo, esta entidad se denomina “New Onset Diabetes after Transplantation” (NODAT) [58].

Los requerimientos de medicación oral e insulina suelen ser superiores tras el trasplante, pues los fármacos inmunosupresores utilizados aumentan la glicemia (prednisona, tacrolimus, ciclosporina) [58].

---

## TABLAS

**Tabla 1. Recomendaciones generales para el paciente con ERD**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Dejar de fumar</li><li>• Reducción de peso: en diabéticos obesos la pérdida ponderal tiene efecto antiproteinúricos.</li><li>• Ejercicio regular: mejora el control de la TA, de la dislipidemia y la sensibilidad a la insulina.</li><li>• Evitar nefrotóxicos: contrastes yodados, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aminoglucósidos y otros</li><li>• Suspender metformina en situaciones de riesgo de FRA (vg contrastes iodados) por riesgo de acidosis metabólica láctica grave.</li><li>• Adecuar los antidiabéticos orales al estadio de ERC.</li><li>• Incluir nuevos antidiabéticos como son iSGLT2 y arGLP1 con eficacia demostrada en pacientes con ERD.</li></ul>
---

Tabla 1.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-Castelao, A. et al. Optimizing the timing of nephrology referral for patients with diabetic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 14, 5¿8 (2021). [Pubmed]
2. de Boer, I. H. et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* 98, 839¿848 (2020). [Pubmed]
3. Mineralocorticoid receptor antagonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease - PubMed.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33944938/>. [Pubmed]
4. Ramos, A. M. et al. Design and optimization strategies for the development of new drugs that treat chronic kidney disease. *Expert Opinion on Drug Discovery* vol. 15 101¿115 (2020). [Pubmed]
5. Cheung, A. K. et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 99, S1¿S87 (2021). [Pubmed]
6. Castillo-Rodriguez, E., Fernandez-Fernandez, B., Alegre-Bellassai, R., Kanbay, M. & Ortiz, A. The chaos of hypertension guidelines for chronic kidney disease patients. *Clin. Kidney J.* 12, 771¿777 (2019). [Pubmed]
7. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes¿2021. *Diabetes Care* 44, S151¿S167 (2021). [Pubmed]
8. Cheung, A. K. et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 99, 559¿569 (2021). [Pubmed]
9. Rauen, T. et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 373, 2225¿2236 (2015). [Pubmed]
10. Copelovitch, L., Guttenberg, M., Pollak, M. R. & Kaplan, B. S. Renin-angiotensin axis blockade reduces proteinuria in presymptomatic patients with familial FSGS. *Pediatr. Nephrol.* 22, 1779¿1784 (2007). [Pubmed]
11. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of

Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 42, S124&S138 (2019). [Pubmed]

12. Perkins, R. M. et al. Incident chronic kidney disease: Trends in management and outcomes. *Clin. Kidney J.* 9, 432&437 (2016). [Pubmed]

13. Thomson, H. J. et al. Elevated baseline glomerular filtration rate (GFR) is independently associated with a more rapid decline in renal function of patients with type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications* 30, 256&61 (2016). [Pubmed]

14. Mezzano, S. A., Ruiz-Ortega, M. & Egido, J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* vol. 38 635&638 (2001). [Pubmed]

15. Perna, A. The BERgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial (BENEDICT): Design and baseline characteristics. *Control. Clin. Trials* 24, 442&461 (2003). [Pubmed]

16. Heller, S. R. A summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care* 32 Suppl 2, (2009). [Pubmed]

17. Cheng, J. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 174, 773&785 (2014). [Pubmed]

18. Brenner, B. M. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 345, 861&9 (2001). [Pubmed]

19. Lewis, E. J. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 345, 851&60 (2001). [Pubmed]

20. Fernandez-Fernandez, B. et al. Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation and Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan: what was learned about the treatment of diabetic kidney disease with canagliflozin and atrasentan? *Clin. Kidney J.* 12, 313&321 (2019). [Pubmed]

21. Parving, H. H. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 345, 870&8 (2001). [Pubmed]

22. Makino, H. et al. The telmisartan renoprotective study from incipient nephropathy to overt nephropathy - Rationale, study design, treatment plan and baseline characteristics of the incipient to overt: Angiotensin II receptor blocker, telmisartan, investigation on type 2 diabetic nephropathy (INNOVATION) study. *J. Int. Med. Res.* 33, 677&686 (2005). [Pubmed]

23. Kunz, R., Friedrich, C., Wolbers, M. & Mann, J. F. E. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann. Intern. Med.* 148, 30&48 (2008). [Pubmed]

24. Makani, H., Bangalore, S., Desouza, K. A., Shah, A. & Messerli, F. H. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* vol. 346 f360- (2013). [Pubmed]

25. Nakao, N. et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 361, 117&24 (2003). [Pubmed]

26. Esteras, R., Perez-Gomez, M. V., Rodriguez-Osorio, L., Ortiz, A. & Fernandez-Fernandez, B. Combination use of medicines from two classes of renin-angiotensin system blocking agents: risk of hyperkalemia, hypotension, and impaired renal function. *Ther. Adv. drug Saf.* 6, 166&76 (2015). [Pubmed]

27. Fried, L. F. et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 369, 1892-1903 (2013). [Pubmed]
28. Barnett, A. H. Preventing renal complications in diabetic patients: The Diabetics Exposed to Telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *Acta Diabetol.* 42, (2005). [Pubmed]
29. Navaneethan, S. D., Nigwekar, S. U., Sehgal, A. R. & Strippoli, G. F. M. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2009) doi:10.1002/14651858.CD007004.pub2. [Pubmed]
30. Bakris, G. L. et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 383, 2219-2229 (2020). [Pubmed]
31. Filippatos, G. et al. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation* 143, 540-552 (2021). [Pubmed]
32. Olesen, K. K. W. et al. Patients with diabetes without significant angiographic coronary artery disease have the same risk of myocardial infarction as patients without diabetes in a real-world population receiving appropriate prophylactic treatment. in *Diabetes Care* vol. 40 1103-1110 (American Diabetes Association Inc., 2017). [Pubmed]
33. Sattar, N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* vol. 56 686-695 (2013). [Pubmed]
34. Donahoe, S. M. et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *J. Am. Med. Assoc.* 298, 765-775 (2007). [Pubmed]
35. Mach, F. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 290, 140-205 (2019). [Pubmed]
36. Herrington, W. G. et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 4, 829-839 (2016). [Pubmed]
37. Storey, B. C. et al. Lowering LDL cholesterol reduces cardiovascular risk independently of presence of inflammation. *Kidney Int.* 93, 1000-1007 (2018). [Pubmed]
38. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care* vol. 44 (2021). [Pubmed]
39. Wanner, C. & Tonelli, M. KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in CKD: Summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 85, 1303-1309 (2014). [Pubmed]
40. Arnett, D. K. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* vol. 140 e596-e646 (2019). [Pubmed]
41. Zelle, D. M. et al. Physical inactivity: A risk factor and target for intervention in renal care. *Nature Reviews Nephrology* vol. 13 152-168 (2017). [Pubmed]
42. Heiwe, S. & Jacobson, S. H. Exercise training in adults with CKD: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 64, 383-393 (2014). [Pubmed]
43. Biswas, A. et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* vol. 162

123&132 (2015). [Pubmed]

44. Bahnson, J. L. et al. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: A secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2, 801&809 (2014). [Pubmed]

45. Kitada, M., Ogura, Y., Monno, I. & Koya, D. A low-protein diet for diabetic kidney disease: Its effect and molecular mechanism, an approach from animal studies. *Nutrients* vol. 10 (2018). [Pubmed]

46. Ko, G. J., Kalantar-Zadeh, K., Goldstein-Fuchs, J. & Rhee, C. M. Dietary approaches in the management of diabetic patients with kidney disease. *Nutrients* vol. 9 (2017). [Pubmed]

47. Perez-Gomez, M. V. et al. Targeting inflammation in diabetic kidney disease: early clinical trials. *Expert Opin. Investig. Drugs* 25, 1045&58 (2016). [Pubmed]

48. Perkovic, V. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* NEJMoa1811744 (2019) doi:10.1056/NEJMoa1811744. [Pubmed]

49. Vogt, L. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 384, 388&390 (2021). [Pubmed]

50. Navarro, J. F., Milena, F. J., Mora, C., León, C. & García, J. Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration. *Am. J. Nephrol.* 26, 562&570 (2007). [Pubmed]

51. Heerspink, H. J. L. et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) (2019) doi:10.1016/S0140-6736(19)30772-X. [Pubmed]

52. Chertow, G. M. et al. Effects of selonsertib in patients with diabetic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 30, 1980&1990 (2019). [Pubmed]

53. de Zeeuw, D. et al. The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial. *lancet. Diabetes Endocrinol.* 3, 687&96 (2015). [Pubmed]

54. Hara, A. et al. Propagermanium administration for patients with type 2 diabetes and nephropathy: A randomized pilot trial. *Endocrinol. Diabetes Metab.* 3, (2020). [Pubmed]

55. Rhee, C. M. et al. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin. Dial.* 27, 135&145 (2014). [Pubmed]

56. Eroglu, E., Heimbürger, O. & Lindholm, B. Peritoneal dialysis patient selection from a comorbidity perspective. *Seminars in Dialysis* (2020) doi:10.1111/sdi.12927. [Pubmed]

57. Zhang, J., Lu, X., Li, H. & Wang, S. Risk factors for mortality in patients undergoing peritoneal dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Ren. Fail.* 43, 743&753 (2021). [Pubmed]

58. Ponticelli, C., Favi, E. & Ferrareso, M. New-onset diabetes after kidney transplantation. *Medicina* (Lithuania) vol. 57 (2021). [Pubmed]

---