ES-8167 Feb 2020

ZERO tolerancia

AstraZeneca

diAbetes Zero

Objetivos terapéuticos en el paciente con enfermedad renal diabética: glucemia, presión arterial, lípidos, antiagregación, obesidad, tabaquismo, inhibidores de SGLT2

Paz Castro Fernández[a], Esperanza Moral Berrio[a], Javier Nieto Iglesias[a]

[a] Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

Fecha actualización: 31/05/2021

TEXTO COMPLETO

Abreviaturas

- - AACE: American Association of Clinical Endocrinologists
- - AASK: African American Study of Kidney Disease
- - ACA: American College of Cardiology
- - ACCELERATE: Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes
- - ACCORD-BP: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure
- - ACE: American College of Endocrinology
- - ADA: American Diabetes Association
- - AHA: American Heart Association
- - AMPA: Automedida domiciliaria de la presión arterial
- - ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II
- - ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes
- - arGLP-1: Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón-1
- - cHDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad
- - cLDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad
- - COX: Ciclooxigenasa
- - DCCT/EDIC: Diabetes Control and Complications Trial/ Diabetic Complications Consortium

- - DM: Diabetes mellitus
- - EAS: European Atherosclerosis Society
- - EAPC: European Association of Preventive Cardiology
- - EASD: European Association for the Study of Diabetes
- - ERC: Enfermedad renal crónica
- - ERD: Enfermedad renal diabética
- - ESC: European Society of Cardiology
- - ESH: European Society of Hypertension
- - FDA: Food and Drug Administration
- - FGe: Filtrado glomerular estimado
- - FRCV: Factores de riesgo cardiovascular
- - FOURIER: Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
- - GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
- - HbA1c: Hemoglobina glicosilada
- - HTA: Hipertensión arterial
- - HOT: Hypertension Optimal Treatment
- - IECA: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina
- - IMC: índice de masa corporal
- - INVEST: International Verapamil SR-Trandolapril Study
- - iPCSK9: Inhibidores de la pro-proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
- - iSGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
- - JSH: The Japanese Society of Hypertension
- - KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
- - Lp (a): Lipoproteína (a)
- - Look AHEAD: Action for Health in Diabetes
- - MACE: Evento adverso cardiovascular mayor
- - MAPA: Medidas ambulatorias de la presión arterial
- - MAU: Microalbuminuria
- - MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
- - NCV: Nefrocardiovascular
- - NHANES: National Health and Nutrition Examination Surveys
- - NICE: National Institute for Health and Care Excellence
- - OMS: Organización Mundial de la Salud
- - ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial
- - PA: Presión arterial
- - PAD: Presión arterial diastólica
- - PAS: Presión arterial sistólica
- - PGI2: Prostaciclina
- - PTC: Productos de tabaco calentado
- - PTMR: Productos del tabaco modificadores de riesgo
- - RCV: Riesgo cardiovascular
- - REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial
- - SAHS: Síndrome de apneas-hipopneas del sueño
- - SHARP: Study of Heart and Renal Protection
- - snus: sustitutivos de la nicotina o productos de tabaco sin humo
- - SPRINT: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial
- - SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona
- - TG: Triglicéridos
- - TXA2: Tromboxano A2

- - UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

DIABETES Y RIESGO NEFROCARDIOVASCULAR

Los sujetos con diabetes mellitus (DM) tienen un riesgo de desarrollar enfermedad nefrocardiovascular (NCV) superior al observado en la población general y que puede ser de dos a cuatro veces más en la DM tipo 2, incluso multiplicarse por diez si se padece DM tipo 1. Las lesiones arterioscleróticas avanzan precozmente de un modo más rápido y de forma generalizada en los diabéticos, y sus complicaciones son responsables del 75% de los fallecimientos [1].

La evidencia clínica actual apoya que la DM sea considerada una situación de alto riesgo NCV, sobre todo si hablamos de DM tipo 2 y se asocia a otros factores de riesgo, algo que afecta a la mayoría de los diabéticos con más de diez años de evolución, y así lo recogen las guías nacionales e internacionales. Si además se acompaña de complicaciones macro o microvasculares, lo que implica algo más de tiempo desde el diagnóstico, estaremos hablando de riesgo NCV muy elevado [2][3]. Factores de riesgo acompañantes como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, la obesidad, la propia hiperglucemia, el tabaquismo y el tiempo de evolución se han postulado para la progresión de la enfermedad NCV [4]. Incluso se ha llegado a comparar la DM con la cardiopatía isquémica y a sugerir que el riesgo de los pacientes diabéticos es similar al de los que padecen enfermedad coronaria. Sin embargo, esto no se ha podido demostrar en nuestro medio, donde en el seguimiento de una cohorte a diez años, la incidencia y la mortalidad coronarias fueron muy superiores en el grupo sin DM que había tenido un infarto de miocardio previo comparado con el grupo de DM sin cardiopatía isquémica, lo que implica una variabilidad geográfica con un gradiente norte-sur [5]. No obstante, el riesgo de mortalidad y el pronóstico en pacientes que sufren un evento coronario es mucho peor en pacientes diabéticos que en pacientes no diabéticos [6].

La aparición de complicaciones microvasculares crónicas y en especial de la nefropatía asociada a la DM, denominada enfermedad renal diabética (ERD) es baja durante los primeros 10-15 años de evolución, para producirse entonces un pico en su aparición alrededor de los 18 años desde el inicio [7]. Se considera que la disminución anual de la tasa de filtrado glomerular estimada (FGe) entre los pacientes con DM tipo 2 es de aproximadamente 2-2,5 ml/min/año [8]. Como la DM puede no ser diagnosticada hasta que pasan varios años desde el comienzo de la enfermedad, también puede haber una prevalencia aumentada de ERD al tiempo del diagnóstico.

La DM se asocia con un aumento de la mortalidad, la morbilidad y reduce significativamente la calidad de vida. El riesgo cardiovascular (RCV) absoluto de los pacientes diabéticos depende

principalmente de la presencia de daño en órgano diana. Lo cierto es que la DM conduce a una amplia red de riesgos NCV (Figura 1) [9] en la que las bases fisiopatológicas de esta asociación entre el deterioro de la función renal y la enfermedad CV aún no han sido aclaradas, pero sí se ha descrito como síndrome cardiorrenal, en el que una disfunción aguda o crónica de cualquiera de los órganos (corazón o riñón) es capaz de inducir también disfunción en el otro órgano [10][11]. Sin embargo, estudios poblacionales demuestran que existe una asociación entre la enfermedad micro y macrovascular, de forma que se produce un exceso de riesgo relativo para los eventos adversos renales y CV cuando se asocian con reducciones del FGe y mayores niveles de albuminuria (Figura 2). De esta forma la DM, junto a la enfermedad renal crónica (ERC), acelera de forma inusitada la aparición de eventos CV, lo que confiere a estos pacientes un riesgo extremo [12], en el que se creía que la mayoría moriría antes de llegar a la ERC estadio 5 subsidiaria de tratamiento sustitutivo. Esto no se confirmó en los resultados del estudio retrospectivo de la base de datos DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium), en la que se siguió a 3.228 pacientes con DM tipo 2 y ERD (con insuficiencia renal y albuminuria) provenientes de los ensayos clínicos IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) y RENAAL (Reduction in Endpoints in Non-Insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) durante tres años. La incidencia de enfermedad renal terminal fue 2,5 veces superior a la muerte CV y 1,5 mayor que la muerte por cualquier causa en todos los grupos, a excepción de aquéllos con menor proteinuria y función renal mejor preservada [13].

Dentro de esta vorágine que es la DM, una vez que se ha evidenciado la presencia de la ERD se entra en un círculo vicioso difícil de romper, cuando no imposible, de forma que un diagnóstico precoz es fundamental para modificar el curso de la enfermedad. No debemos olvidar que hasta un 40% de los diabéticos desarrollará ERD y que no todos lo harán de la misma forma, lo que implica que la DM será la responsable de la enfermedad renal y que otros factores modificables (HTA, dislipemia, obesidad, tabaquismo, etc.) o no modificables (genéticos, tiempo de evolución, edad, etc.) tendrán importante responsabilidad, tanto en la génesis como en la progresión de lo que se denomina nefropatía «asociada» a DM. El control de estos factores debe ser mandatorio si queremos evitar que los pacientes lleguen a la ERC terminal, fallezcan en el camino o sufran eventos que en muchos de los casos serán gravemente incapacitantes [14]. Por esto el tratamiento integral de la ERD debe incluir diferentes objetivos, que pasaremos a describir de forma individualizada. No obstante, hay que destacar que a pesar del uso generalizado de terapias de atención estándar para la ERC con DM tipo 2 durante las últimas décadas, las tasas de progresión a enfermedad renal en

etapa terminal siguen siendo altas sin un impacto beneficioso en la carga acompañante de enfermedad CV. El advenimiento de las nuevas clases de agentes hipoglucemiantes, incluidos los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1), han cambiado el panorama de las opciones terapéuticas para los pacientes con ERC y DM tipo 2, habiendo demostrado reducciones significativas en los eventos adversos CV y progresión a enfermedad renal en etapa terminal [15].

CONTROL DE LA GLUCEMIA Beneficios del control glucémico

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es el primer objetivo para el manejo del control glucémico. Se relaciona con el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares y macrovasculares, permite guiar el tratamiento hipoglucemiante y además, debe ser controlada sin inducir hipoglucemia.

Existe evidencia de que un control glucémico estricto es efectivo en el manejo de la ERD. El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostró inicialmente que disminuir los niveles de glucosa reducía el riesgo de complicaciones en los pacientes con DM tipo 2, si se comparaba el tratamiento convencional frente al intensivo, durante diez años en los que hubo diferencias en los niveles de HbA1c de 7,9% frente a 7,0%. De esta forma, un control glucémico temprano se asoció a reducciones en el riesgo del daño macrovascular, microalbuminuria (MAU), proteinuria y elevación de creatinina plasmática [16][17]. En la extensión de este estudio durante diez años más, el control glucémico intensivo logró una reducción continuada en el riesgo de complicaciones microvasculares [18] (Figura 1). Asimismo, en la DM tipo 1 (Diabetes Control and Complications Trial/Diabetic Complications Consortium [DCCT/EDIC]) el tratamiento intensivo con insulina que redujo la HbA1c de 9,1% a 7,0% fue capaz de disminuir significativamente el riesgo de eventos macrovasculares, albuminuria, y en el seguimiento posterior a largo plazo reducir al menos un 50% el riesgo de enfermedad renal [19][20]. En un análisis multivariable entre los grupos de tratamiento, tras aproximadamente 30 años de observación, el valor medio de HbA1c fue el factor más determinante en el desarrollo de macroalbuminuria y descenso del FGe [21]. Sin embargo, estudios posteriores (Figura 3) han generado controversia acerca de los beneficios del control glucémico intensivo sobre las complicaciones macrovasculares en la DM tipo 2 [22][23][24], en los que el exceso de hipoglucemias [25] y la ganancia de peso, en términos generales, hicieron que no se redujera el riesgo de eventos como era esperado cuando se alcanzaba un objetivo de HbA1c quizás demasiado bajo en pacientes de alto riesgo (Tabla 1).

Otro parámetro que se ha de tener en cuenta es la hiperglucemia posprandial, que se asocia con

hiperinsulinemia posprandial y elevación de los triglicéridos (TG) plasmáticos, quilomicrones remanentes y concentraciones altas de ácidos grasos libres que pueden inducir disfunción endotelial, niveles reducidos del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), predominio de partículas pequeñas y densas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) e hipercoagulabilidad, lo que implica que se considere en la actualidad como un factor de riesgo vascular independiente [26][27]. Dado que la HbA1c refleja la media de la glucemia plasmática en ayunas y posprandial durante los 3 meses previos, y que estas contribuyen al deterioro del control glucémico, es importante que a la hora de seleccionar el tratamiento se tengan en cuenta aquellos fármacos que se dirigen tanto a la glucosa plasmática en ayunas como a la glucemia posprandial [28]. Dos nuevas familias de fármacos hipoglucemiantes, los arGLP-1 y los iSGLT2, han demostrado conseguir una reducción de la glucemia posprandial [29].

La aparición de los dispositivos de monitorización continua de la glucemia ha permitido la posibilidad de plasmar gráficamente perfiles de glucosa ambulatoria, que pueden ser utilizados también para el correcto control de la DM. El tiempo en rango (valores de glucemia continua >70 mg/dL y 70% a lo largo del día será un objetivo para considerarlo buen control. Del mismo modo los objetivos de tiempo con valores <70 mg/dL (180 mg/dL (<25%) considerados fuera de rango, permitirán una reevaluación para ajustar el régimen de tratamiento (2).

Desde el punto de vista estrictamente renal, en una revisión sistemática y metaanálisis con el único objetivo de evaluar el efecto que el control estricto de la glucemia tiene sobre el desarrollo de eventos renales [30], se incluyeron siete ensayos con 28.065 pacientes seguidos entre 2 y 15 años. Comparado con el control convencional, el control estricto redujo el riesgo de MAU (reducción del riesgo: 0,86; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,76-0,96) y macroalbuminuria (RR: 0,74; IC 95%: 0,65-0,85), pero no evitó doblar la creatinina (RR: 1,06; IC 95%: 0,92-1,22), no retrasó la entrada en diálisis (RR: 0,69; IC 95%: 0,46-1,05) ni hubo menos muertes de origen renal (RR: 0,99; IC 95%: 0,55-1,79). Los autores concluyen que el beneficio del control glucémico estricto es reducido para objetivos renales y no creen que esta falta de reducción del riesgo se deba a un control escaso, ya que hubo más de un 1% de diferencia entre las HbA1c y la mayor del grupo intensivo fue 7,1%. Más recientemente, en otra revisión sistemática de once ensayos con 29.141 pacientes, el control glucémico estricto (HbA1c < 7,0%) frente al convencional redujo el riesgo de desarrollo de MAU (RR: 0,82; IC 95%: 0,71-0,93) y su progresión (RR 0,59; IC 95%: 0,38-0,93). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a duplicar la creatinina plasmática (RR: 0,84; IC 95%: 0,64-1,11) ni a desarrollar ERC terminal (RR: 0,62; IC 95%: 0,34-1,12) [31].

Objetivos del control glucémico

Existe un alto grado de consenso entre las guías de tratamiento. La American Diabetes Association (ADA), la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y, en general, la mayoría de las guías nacionales e internacionales recomiendan alcanzar una HbA1c < 7%. Sin embargo, las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) se mantienen alineadas con el DCCT y proponen un objetivo de HbA1c < 6,5%, para intentar minimizar el riesgo de desarrollar complicaciones [32][33][34].

De acuerdo con los escasos resultados sobre la modificación del riesgo en los estudios previamente descritos, y aunque el objetivo general es válido para la mayoría de los enfermos, la ADA/EASD ha considerado individualizarlo (Figura 4) [35] con el fin de ser más o menos estrictos en los valores de HbA1c que se han de alcanzar, siempre consensuados con el paciente y dependiendo de las condiciones que le rodean, de forma que un objetivo puede no ser apropiado para algunas personas en las que el riesgo potencial de un control glucémico estricto sobrepasa los beneficios que brinda (Tabla 2) [36]. En este sentido, la reciente guía Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) para el manejo de la DM en la ERC abogan por un objetivo individualizado de HbA1c que va desde < 6,5% a < 8,0 [37].

CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL Beneficios del tratamiento antihipertensivo

La HTA se asocia con frecuencia a la DM, encontrándose hasta en un 70% de los pacientes diabéticos y en prácticamente en todos aquellos con ERD. Los mediadores del aumento de la presión arterial (PA) en pacientes con DM involucran factores relacionados con la hiperinsulinemia y la obesidad [38]. La HTA es un importante factor de riesgo de enfermedad CV aterosclerótica y de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos. Cuando coexisten HTA y DM, la incidencia de enfermedad cerebrovascular y coronaria aumenta notablemente. Se duplica el riesgo de sufrir una complicación CV y, si es renal, el riesgo se multiplica por cinco [39]. Por lo tanto, además de las modificaciones en el estilo de vida, el control estricto de PA y de la glucosa es importante para la prevención y el tratamiento de enfermedades microvasculares y macrovasculares en pacientes HTA con DM.

Existe una gran cantidad de evidencia para demostrar que la reducción de la PA puede reducir sustancialmente la morbilidad y la mortalidad precoces [40]. Además, entre los beneficios demostrados de reducir la PA en la DM, se incluye una disminución significativa de retinopatía, albuminuria y progresión de ERC a estadio terminal [41]. Diferentes estudios, entre ellos varios

ensayos clínicos, han evidenciado que el tratamiento de la PA con objetivo < 140/90 mmHg reduce el riesgo de evento CV, así como las complicaciones microvasculares [42][43]. Sin embargo, aún no existe evidencia suficiente para definir hasta donde bajar las cifras de PA (Figura 5). El único gran ensayo que consigue alcanzar una PA sistólica (PAS) < 120 mmHg en el grupo de tratamiento intensivo (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure [ACCORD-BP]) no fue capaz de reducir el riesgo combinado de infarto agudo de miocardio, muerte CV e ictus no fatal. Solo el ictus, como objetivo secundario, disminuyó de forma significativa en el brazo de tratamiento intensivo [44]. También se ha informado del beneficio en la disminución del riesgo de accidente cerebrovascular con un objetivo de PAS más intenso en el análisis post hoc de pacientes diabéticos en el estudio Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) [45]. No obstante, los resultados de ACCORD BP sugieren que los objetivos de PA más intensos que < 130-140/80-90 mmHg probablemente no mejoren los resultados CV entre la mayoría de las pacientes con DM tipo 2. Incluso se ha llegado a proponer, en un análisis posterior del International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST), una curva en «J» en la que, a partir de un umbral de reducción de la PAS, que podría estar entre 115-120 mmHg, solo se conseguiría incrementar el riesgo de sufrir eventos NCV en pacientes de alto riesgo [46]. En este mismo estudio también se observó un empeoramiento de la función renal en el grupo de tratamiento intensivo, evaluado como duplicidad de creatinina, comparado con el grupo de tratamiento estándar, si bien la albuminuria también se redujo significativamente. Sin embargo, en el estudio American Study of Kiney Disease (AASK), en pacientes con ERC (FGe por Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] basal estimado de 47 ml/min/1,73 m2), para evaluar el efecto del control estricto de la PA sobre la evolución de la enfermedad renal (doblar la creatinina, ERC terminal o muerte), solo se demostró retraso en la progresión de la ERC en los que además tenían un cociente proteínas/creatinina inferior a 0,22 mg/g [47]. Estudios adicionales, como los ensayos The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) o Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial, también examinaron los efectos del control intensivo de PA, aunque la relevancia de sus resultados para personas con DM es menos clara, entre otras cosas porque el SPRINT no incluyó pacientes diabéticos [48][49]. Curiosamente, un análisis post hoc encontró que el control intensivo de la PA aumenta el riesgo de ERC tanto en el ACCORD BP como en el SPRINT, siendo el riesgo absoluto de ERC mayor en DM tipo 2.

Se debe tener en cuenta que en el paciente hipertenso diabético no se produce (al menos en tres cuartas partes) el descenso fisiológico de la PA durante el periodo de descanso o, lo que es lo mismo,

se comporta como non-dipper. Esto implica la necesidad de realizar en los pacientes diabéticos, hipertensos o no, medidas ambulatorias de la presión arterial (MAPA), ya que la alteración descrita solo se verá con esta técnica. Además, este fenómeno se relaciona con el incremento en la presión central y otras alteraciones que favorecen la aparición de MAU y el aumento del índice de masa ventricular, lo que implica mayor riesgo NCV [50]. Un metaanálisis encontró un pequeño beneficio en la administración de los medicamentos antihipertensivos por la noche frente a la mañana en cuanto al control de la PA [51]. En cuanto a la automedición de la presión arterial (AMPA) en domicilio, conlleva beneficios potenciales como distinguir la HTA de bata blanca y enmascarada, facilitar la evaluación de la respuesta a la medicación antihipertensiva, mejorar la adherencia al tratamiento y reducir costes sanitarios.

Otro aspecto esencial en el manejo de la HTA en el paciente DM es el papel de los nuevos fármacos hipoglucemiantes, como son los iSGLT2 y los arGLP-1, en la reducción de la PA y del RCV y renal, más allá de su efecto en el control de la glucosa. Los últimos ensayos clínicos han demostrado que pueden reducir la PA ambulatoria y en el consultorio y que esto ocurre a pesar de estar con fármacos antihipertensivos. Esto implica una mejora en el control de la PA y en la reducción de la progresión de la ERC [37]. Las nuevas guías recomiendan el empleo de los iSGLT2 y arGLP-1 como primera línea de tratamiento en la ERD, aunque no se especifica cómo deberían incluirse en el algoritmo de tratamiento de los pacientes DM con HTA. Esto probablemente es debido a que aún se desconoce la interacción de los iSGLT2 y arGLP-1 con los fármacos antihipertensivos en términos de pronóstico CV, aunque la European Society of Cardiology [ESC] recomienda su uso con un grado de evidencia IIa C [38].

Objetivos de control de la presión arterial

Las guías definen HTA a cifras de PA ≥ 140/90 mmHg medida en la consulta, o ≥ 135/85 mmHg medida en domicilio o ≥ 130/80 mmHg en registro ambulatorio con MAPA [52][53]. Además del tratamiento farmacológico, es imprescindible la reducción de sodio en la dieta, habiéndose demostrado una relación lineal entre la ingesta de sodio y la reducción de la PAS y PA diastólica (PAD) [54].

En general, las guías internacionales (American Heart Association [AHA]-American College of Cardiology [ACA], NICE, European Society of Hypertension [ESH]-ESC, ADA, The Japanese Society of Hypertension [JSH]) recomiendan iniciar tratamiento antihipertensivo cuando la PA sea ≥ 140/90 mmHg, con cifras objetivo < 130/80 mmHg [40][41][53][55][56]. Se establece un objetivo de PAS <

130 mmHg para aquellos pacientes que lo toleren, ya que ha demostrado reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, pero no otros eventos CV. En cambio, las guías no recomiendan cifras de PAS < 120 mmHg ya que dicho objetivo no ha demostrado reducción de eventos CV en diabéticos. Tampoco recomiendan cifras de PAD < 80 mmHg [38][41]. Como excepción, la última guía KDIGO es la única que sugiere una PAS objetivo de < 120 mmHg, en caso de que sea bien tolerada, siempre y cuando se emplee la medición de la PA estandarizada en consulta (grado de recomendación 2B), asumiendo que las cifras de PA obtenidas con esta técnica son menores y que, aunque el SPRINT no incluyó pacientes con DM, los beneficios obtenidos en los que si tenían síndrome metabólico fueron similares a los del grupo general. También afirma que no hay evidencia para recomendar un objetivo de PAD [57]. La ADA, por su parte, recomienda que los objetivos de PA en pacientes HTA y DM deben individualizarse teniendo en cuenta el RCV. Establece objetivo de PA < 130/80 mmHg para aquellos pacientes con mayor RCV, entendido como existencia de enfermedad CV aterosclerótica o riesgo de padecerla en 10 años ≥ 15% (grado de evidencia C), y PA < 140/90 mmHg para aquellos con riesgo de enfermedad CV aterosclerótica a 10 años < 15% (grado de evidencia A) [40]. En cuanto a los pacientes de edad más avanzada, las guías recomiendan objetivos menos estrictos, < 140/80 mmHg en pacientes mayores de 65 años. También es importante tener en cuenta la existencia de hipotensión ortostática propia de los pacientes DM con neuropatía autonómica [41].

La evidencia actual demuestra que el tratamiento antihipertensivo en los diabéticos induce una protección NCV y disminuye la aparición de eventos, que deben atribuirse principalmente al propio descenso de las cifras de PA. Si bien, hasta el momento no existen suficientes datos que demuestren diferencias entre las distintas clases de antihipertensivos. El tratamiento inicial para la HTA debe incluir cualquiera de las clases de fármacos que han demostrado reducir los eventos CV en pacientes con DM, con preferencia (NICE) para los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), pero no ambos, siguiendo con antagonistas del calcio dihidropiridínicos y diuréticos tipo tiazida o de asa en el caso de ERC moderada-avanzada. Más específicamente, las guías recomiendan emplear IECA o ARA II como terapia de primera línea, sobre todo en aquellos con albuminuria [37][38][40][41][57][58] debido básicamente a su efecto protector sobre la ERC [59].

En resumen, en los pacientes DM es necesario realizar MAPA para determinar si son o no dipper. Las guías internacionales establecen cifras objetivo de PA < 130/80 mmHg, con posibilidad de PAS < 120 mmHg en el caso de la guía KDIGO, siempre que sea bien tolerada y que se emplee la medición de PA estandarizada en consulta. Por último, las guías recomiendan emplear IECAS o ARA

II de primera línea sobre todo en pacientes con albuminuria.

CONTROL DE LA DISLIPEMIA Beneficios del tratamiento de la dislipemia

Los pacientes con DM tipo 2 presentan una mayor frecuencia de alteraciones en el perfil lipídico caracterizadas por elevación del cLDL, con aumento de las partículas de LDL pequeñas y densas, descenso del cHDL e incremento de TG (dislipidemia diabética), que contribuye a incrementar el riesgo NCV [60]. Las partículas de LDL pequeñas y densas son las que tienen más capacidad aterogénica, ya que son fácilmente oxidables, que es cuando son captadas por los macrófagos para formar las células espumosas. A esto hay que añadir que en este ambiente hiperglucémico, las LDL se glucosilan con mucha facilidad, lo que aumenta su capacidad de ser oxidadas y así su captura por células mononucleares de la pared endotelial, que dará lugar a las células espumosas.

Evidencias provenientes de estudios genéticos, observacionales y ensayos clínicos aleatorizados demuestran el papel causal del cLDL en el desarrollo de la enfermedad CV aterosclerótica [61]. Hecho que justifica que el cLDL continúe siendo el principal foco de los esfuerzos para mejorar el perfil lipídico.

Numerosos estudios de intervención han demostrado el efecto beneficioso de las estatinas en la prevención primaria y secundaria de los eventos CV en pacientes de alto riesgo, de forma que esta reducción de eventos, incluso los más graves como la muerte CV, se objetiva más claramente en los diabéticos, que parten de un riesgo basal mucho más elevado. El tratamiento intensivo de la dislipemia reduce las muertes CV un 17%-50%, la mortalidad total un 12%-40%, los episodios coronarios un 24%-40% y los ictus un 27%-40% [62]. Por ello, merece la pena destacar que, bajo esta idea, cualquier dosis de estatina aminorará el riesgo NCV de cualquier diabético, cualquiera que sea el nivel de colesterol del que parta; además, si se inicia de forma temprana y se es agresivo en los objetivos, aún se reducirá con mayor contundencia. Sin embargo, en la práctica clínica diaria la mayoría de los pacientes no logran los objetivos de cLDL, sobre todo aquellos de mayor riesgo CV [63]. No obstante, aunque las estatinas continúen siendo el grupo farmacológico de elección para el tratamiento de la dislipemia y las de alta intensidad sean capaces de conseguir reducciones en el cLDL mayores del 50%, sobre todo en asociación con ezetimiba, en ocasiones será necesario disponer de recursos terapéuticos de mayor eficacia hipolipemiante. Así, en los últimos años se ha autorizado un nuevo grupo de fármacos hipolipemiantes, anticuerpos monoclonales inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), evolocumab y alirocumab. En dos grandes ensayos clínicos, el estudio Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in

Subjects with Elevated Risk (FOURIER), en el caso del evolocumab, y el ODYSSEY OUTCOMES, llevado a cabo con alirocumab, se demostró que estos fármacos en combinación con estatinas a la máxima dosis toleradas en pacientes de alto riesgo CV consiguieron reducciones medias del colesterol aterogénico de entre el 36% y 59%. Además de demostrar un efecto preventivo frente a la enfermedad CV [64][65].

Si nos referimos a la ERD esto podría no quedar muy claro, si bien en el Study of Heart and Renal Protection (SHARP) se pudo demostrar que la combinación de simvastatina y ezetimiba, frente a placebo, reduce los eventos ateroscleróticos en este grupo de pacientes con ERC avanzada [66]. Además, dado que la dislipemia constituye también un predictor independiente para el declive de la función renal, la terapia con estatinas puede disminuir la proteinuria y aumentar o mantener las cifras del FGe cuando se compara con placebo, tanto en prevención primaria como secundaria.

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad CV, aproximadamente el 40% de las muertes son debidas a ella, siendo la enfermedad CV la primera causa de muerte a nivel mundial [67]. Por ello, es prioritario identificar y modificar los nuevos factores de riesgo que influyen sobre el riesgo residual. La lipoproteína (a) [Lp (a)] es un factor de riesgo causal de enfermedad CV aterosclerótica y confiere un mayor riesgo de presentar enfermedad coronaria, en ausencia de antecedentes en familiares de primer grado [68]. En un análisis post hoc del estudio Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes (ACCELERATE), los participantes se dividieron dependiendo de la presencia de DM para evaluar la influencia de las concentraciones plasmáticas de Lp(a) en la aparición de cualquiera de los componentes de la variable combinada de mortalidad CV (infarto agudo de miocardio, ictus, revascularización coronaria o ingreso por angina inestable). Se apreció un incremento significativo de las tasa de eventos CV en aquellos con mayores concentraciones plasmáticas de Lp(a) [69].

Objetivos de control de la dislipemia

Los objetivos de control de la dislipemia son cada vez más estrictos. Y es que, a diferencia de lo que ocurre con la PA o la glucemia, en la dislipemia aún no se ha objetivado una curva en «J» en la que a partir de un umbral de reducción lipídica se incremente el riesgo NCV. Es más, el objetivo de estos niveles se ha ido reduciendo con el tiempo, mientras se incrementaban las dosis de hipolipemiantes sin que, por contrapartida, aumentaran los eventos NCV ni los efectos indeseables de la medicación.

Las cifras objetivo de cLDL se establecen en función de la categoría de riesgo CV. En este sentido, las guías de la ESC/European Atherosclerosis Society (EAS) [70] estratifican el riesgo CV en bajo, moderado, alto y muy alto, siendo las cifras de cLDL objetivo < 116, < 100, < 70 y < 55 mg/dl, respectivamente, incluso < 40 mg/dl en los que habiendo padecido un ECV arteriosclerótico vuelven a tener otro en menos de dos años. En dichas guías los pacientes diabéticos son considerados de muy alto o alto riesgo CV en función de la presencia de lesión de órgano diana (MAU, retinopatía o neuropatía) o de tres o más factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados. En el caso de los pacientes con ERC, estos se considerarán de alto o muy alto riesgo CV dependiendo del FGe que presenten (entre 30 y 59 ml/min/1,73m^2 y menor de 30 ml/min/1,73m^2, respectivamente). De igual forma, las guías AACE/ American College of Endocrinology (ACE) abogan por el “lower is better” (“cuanto más bajo mejor”) y establecen unos objetivos de cLDL que varían desde < 130 mg/dl para los individuos de bajo riesgo hasta < 55 mg/dl para aquellos de riesgo extremo de enfermedad CV aterosclerótica [71] .

En el caso del cHDL y TG, los tratamientos basados en fibratos y ácido nicotínico han proporcionado resultados dispares que no parecen redundar en grandes beneficios clínicos adicionales a los propios por el descenso del cLDL. Sin embargo, el reciente estudio Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial (REDUCE-IT) demostró que en pacientes con niveles elevados de TG a pesar del uso de estatinas, el riesgo de eventos isquémicos, incluyendo muerte CV, fue significativamente menor entre aquellos que recibieron ácido etil-eicosapentaenoico frente al placebo [72]. Como objetivos secundarios, las guías internacionales propugnan valores considerados óptimos de TG < 150 mg/dl y de cHDL entre 40-50 mg/dl, dependiendo del género.

En resumen, en el paciente con ERD y dislipemia se deben alcanzar unos niveles de cLDL de entre 70 y 55 mg/dl, triglicéridos 40 mg/dl.

CONTROL DE LA HIPERCOAGULABILIDAD Beneficios de la antiagregación

Los pacientes con DM tienen una tendencia incrementada para desarrollar fenómenos trombóticos. En relación con el mecanismo de la coagulación, se ha observado aumento del fibrinógeno, haptoglobina, factor VIII y factor de von Willebrand. Uno de los trastornos que con mayor frecuencia se ha encontrado en estos pacientes es la presencia de plaquetas activadas, lo que contribuiría a la tendencia trombótica arterial por aumento de la agregabilidad y adhesividad mediada en gran medida por el aumento de tromboxano A2 (TXA2). Los trastornos del mecanismo fibrinolítico con una disminución importante de su actividad se expresan por una disminución del activador tisular

del plasminógeno, aumento del PAI-1 y aumento de la alfa-2 macroglobulina [73].

Los agentes antiagregantes se utilizan ampliamente para prevenir los eventos NCV inhibiendo la trombosis intravascular; asimismo, reducen las muertes de origen vascular en un 15% y los eventos mayores en un 20% en pacientes con riesgo NCV alto que además han tenido previamente un evento NCV (prevención secundaria), algo que no parece tan claro en lo que se refiere a la prevención primaria [74]. Extrapolar estos beneficios a los pacientes con ERC es complicado, porque existen condiciones como la insuficiencia cardiaca, la muerte súbita y las arritmias, que no son propiamente arterioscleróticas y son causantes de eventos CV con más frecuencia entre los enfermos con ERC que entre los que no la padecen. Incluso el riesgo de sangrado por antiagregantes puede ser mayor entre los que tienen ERC por las alteraciones de la hemostasia que padecen.

La aspirina bloquea irreversiblemente la actividad de la ciclooxigenasa (COX) (COX-1 y COX-2), lo que produce la inhibición de la generación de TXA2 y prostaciclina (PGI2), inhibiendo a su vez la activación y agregación plaquetaria, dos mecanismos principales en la fisiopatología de la trombosis y el infarto de miocardio. Además, la inhibición de la activación plaquetaria, especialmente en los sitios de lesión vascular, se asocia con una menor producción de citocinas inflamatorias, radicales de oxígeno y factores de crecimiento. Por otro lado, la aspirina en dosis bajas tiene una interferencia mínima con las funciones vasculares mediadas por COX-2 y PGI2, que tienen efectos antiaterogénicos y resistencia a la trombosis vascular. Además, no compromete la PA, la función renal ni interfiere con los efectos de los diuréticos o los IECA [74].

Aunque el riesgo de eventos trombóticos y embólicos es alto, la terapia antiplaquetaria y antitrombótica óptima en la DM y la ERC no ha sido bien estudiada [37]. Se considera que los pacientes diabéticos sin enfermedad CV establecida, pero con daño de órganos diana tienen un RCV muy alto, que es el mismo estrato de riesgo de los pacientes en prevención secundaria. En prevención secundaria (pacientes diabéticos con antecedentes de eventos CV o daño de órganos diana) la aspirina es crucial. En prevención primaria (pacientes diabéticos sin daño orgánico, con o sin otros factores de riesgo) las recomendaciones de prescripción de aspirina han sido heterogéneas y la evidencia carece de solidez [75]. Dadas las tasas elevadas de eventos tromboembólicos, particularmente en la ERC avanzada, el uso de estas terapias requiere más evidencia [38].

Objetivos de antiagregación

Las ultimas guías de la ADA [40] recomiendan el tratamiento con aspirina como estrategia de

prevención secundaria en pacientes con enfermedad CV aterosclerótica, con un nivel de evidencia A. Las recomendaciones para el uso de aspirina como prevención primaria incluyen tanto a hombres como a mujeres de 50 años o más con DM y al menos un factor de RCV adicional (antecedentes familiares de enfermedad CV aterosclerótica precoz, HTA, dislipemia, tabaquismo o ERC/albuminuria) que no tengan riesgo elevado de hemorragia (edad avanzada, anemia, ERC), con un nivel de evidencia C. Para los pacientes mayores de 70 años, en general no se recomienda el uso de aspirina, aunque se puede considerar en alto RCV sin riesgo de hemorragia, siendo una decisión individualizada. Por último, en hombres y mujeres menores de 50 años con DM, pero sin otros factores de riesgo de enfermedad CV aterosclerótica, no se recomienda la aspirina ya que es probable que el riesgo de hemorragia supere a la escasa probabilidad de beneficio. La dosis recomendada tanto en prevención primaria como secundaria es de 75-162 mg al día, con un nivel de evidencia A. Hay poca bibliografía que respalde una dosis específica, pero usar la cantidad más baja posible puede ayudar a reducir los efectos secundarios. Aunque los pacientes con DM tienen una función plaquetaria alterada, no está claro que beneficio supondría encontrar una dosis con objetivo cardioprotector en el paciente con DM, ya que existen muchas vías alternativas para la activación plaquetaria que son independientes del TXA2 y, por tanto, no son sensibles a los efectos de la aspirina. Otras recomendaciones incluyen que mantener el tratamiento antiagregante con dosis bajas de aspirina y un inhibidor de P2Y12 en el síndrome coronario agudo después de un año puede ser beneficioso (nivel de evidencia A), o que el tratamiento con doble antiagregación a largo plazo se debe considerar en pacientes con intervención coronaria previa, alto riesgo isquémico, y bajo riesgo de sangrado, para prevenir eventos CV mayores (nivel de evidencia A). Respecto a recomendaciones de guías anteriores, aunque se tienen en cuenta los factores de RCV, no se cuantifica el porcentaje, y no existen diferencias en cuanto al tratamiento en función del sexo.

En el documento que revisa las recomendaciones de las guías de la ESC [38], proponen que, en pacientes con riesgo bajo o moderado, la aspirina reduce discretamente la incidencia de eventos con aumento significativo de las hemorragias, sobre todo gastrointestinales. Podría considerarse para pacientes en alto o muy alto riesgo en ausencia de contraindicaciones (nivel de recomendación IIb A). Las guías de la European Association of Preventive Cardiology (EAPC) de la ESC [76], no indican la antiagregación en prevención primaria por riesgo de sangrado mayor. La ausencia de beneficio es evidente incluso en pacientes diabéticos con alto RCV, superior a 7,5% en 10 años. La guía KDIGO [37] recomienda tratamiento antiagregante con aspirina a largo plazo en prevención secundaria en las personas con enfermedad CV establecida, con terapia antiplaquetaria doble en pacientes después

de un síndrome coronario agudo o una intervención coronaria percutánea. En prevención primaria puede considerarse en personas de alto riesgo de sufrir un evento CV, pero valorando beneficio riesgo en aquellos pacientes con mayor riesgo de hemorragia. En 2015, las guías NICE [77] no recomiendan tratamiento antiagregante en prevención primaria para pacientes con DM tanto tipo 1 como tipo 2.

El problema es que el uso de aspirina en pacientes diabéticos en prevención primaria parece estar asociado con un mayor riesgo de hemorragia, con una disminución de riesgo de padecer eventos CV moderada, y un beneficio escaso en cuanto al a reducción de la mortalidad. La publicación de nuevos ensayos ha aportado datos adicionales al tema. Un metanálisis reciente, publicado en 2018, que incluyó 34.058 pacientes diabéticos, concluyo una reducción de riesgo de enfermedad CV del 8%, pero con aumento del riesgo de hemorragia mayor del 30%, siendo la mortalidad de origen CV no significativamente diferente del grupo de control. En ese mismo año, el estudio A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND) [78] evaluó el uso diario de aspirina (100 mg) en pacientes diabéticos ≥ 40 años en prevención primaria en una cohorte de 15.480 con una mediana de seguimiento de 7,4 años. Este estudio mostró que el uso de aspirina se asoció con una reducción relativa del 12% en los eventos CV mayores (reducción del riesgo absoluto del 1,1%), pero con un aumento relativo del 29% de eventos hemorrágicos, principalmente gastrointestinales (el aumento del riesgo absoluto de hemorragia mayor fue del 0,9%) en comparación con el grupo placebo. El número de pacientes necesarios a tratar para evitar un evento mayor de enfermedad CV fue de 91 pacientes, y para ocasionar un evento hemorrágico fue de 112 pacientes. Con base a estos hallazgos, aunque el uso de aspirina en dosis bajas en diabéticos mostró una reducción en los eventos CV, se contrarrestó con un mayor riesgo de hemorragia mayor [74].

En definitiva, actualmente no existe evidencia clínica suficiente para aconsejar la utilización de antiagregación en todos los pacientes diabéticos. El nivel de riesgo CV de cada diabético determinará la utilidad de antiagregar. Dicho nivel estará condicionado por la edad y el control de otros factores de riesgo. Sin embargo, asumiendo que los pacientes con DM y ERD tendrán un riesgo NCV alto-muy alto, la mayoría a excepción de las contraindicaciones, tendrán indicación para ser antiagregados.

CONTROL DE LA OBESIDAD Beneficios del tratamiento de la obesidad

La obesidad es un problema de salud pública que ha alcanzado proporciones epidémicas. Según datos de la National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) en Estados Unidos la

prevalencia de la obesidad ha aumentado desde un 30,5% en 1999-2000 hasta un 42,4% en 2017-2018 [79]. La obesidad, enfermedad crónica definida por el aumento de la masa grasa corporal, está implicada en el desarrollo de múltiples comorbilidades tales como HTA, DM tipo 2, dislipemia, enfermedad CV, síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) y algunos tipos de cáncer [80].

La grasa corporal se estima mediante medidas antropométricas como el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro de la cintura. El IMC permite clasificar a las personas según presenten sobrepeso (IMC entre 25 y 29,9 Kg/m2) u obesidad (IMC ≥ 30 Kg/m2), presenta una elevada correlación con el porcentaje de grasa corporal, pero proporciona una pobre estimación de su distribución y es incapaz de diferenciar entre masa grasa y muscular. En la población asiática el punto de corte de IMC para definir obesidad es más bajo, 27,5 Kg/m2, ya que a similar IMC los asiáticos presentan un mayor porcentaje de grasa corporal y más riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas [81]. Sin embargo, no es el exceso de grasa, sino su distribución lo que confiere un mayor riesgo cardiometabólico. El perímetro abdominal permite evaluar la adiposidad visceral, definida como un perímetro abdominal ≥ 102 cm en hombres y ≥88 cm en mujeres, y que se relaciona con el desarrollo de enfermedad CV [82].

La obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de la ERC, especialmente la obesidad visceral [83]. Influye en su desarrollo tanto de manera indirecta, promoviendo la DM tipo 2 y la HTA, como directa, ya que se reconoce una forma histológica propia, denominada glomerulopatía asociada a la obesidad, una forma de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) con afectación predominantemente perihiliar. A nivel renal, la DM y la obesidad comparten mecanismos fisiopatogénicos ocasionando un aumento de la reabsorción proximal de sodio a través de los co-transportadores sodio-glucosa (SGLT) tipo 1 y tipo 2, este último está sobre-expresado en los pacientes diabéticos. En consecuencia, la mácula densa detecta una menor cantidad de sodio e inicia una vía de señalización que da como resultado la vasodilatación de las arteriolas aferentes, con el consiguiente aumento de la presión hidrostática glomerular, generando hiperfiltración y aumento del FGe, daño podocitario y lesiones adaptativas de GEFS [84]. Un reciente estudio muestra que en pacientes diabéticos con ERC en estadio iniciales que parten de un mayor FGe basal se produce una pérdida más rápida y acusada del FGe [85].

El manejo de la obesidad engloba algo más que la pérdida de peso corporal en sí misma. Deberemos disminuir el RCV, prevenir o tratar las comorbilidades si ya están presentes, evitar la

estigmatización y restaurar el bienestar, y mejorar la imagen corporal y la autoestima [86]. Inicialmente se deberá evaluar la motivación del paciente para llevar a cabo cambios en el estilo de vida y determinar conjuntamente cuáles serán los objetivos que conseguir y qué estrategias se llevarán a cabo para la consecución de dichos objetivos [87]. Las estrategias pueden incluir cambios en el patrón de alimentación, actividad física, intervención conductual, tratamiento farmacológico y cirugía bariátrica.

En los sujetos diabéticos y con sobrepeso u obesidad la pérdida de peso conlleva una mejora del control glucémico, con reducciones de la HbA1c de hasta un 1,0%, de la PA y del perfil lipídico, disminuyendo las necesidades farmacológicas para el control de estos FRCV [88]. Inicialmente se debe promover cambios en el estilo de vida, comenzando por la modificación dietética hacia un patrón alimentario saludable, fomentando la reducción del hábito sedentario y favoreciendo la práctica de actividad física. Sin embargo, en el estudio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) donde se evaluaron los efectos de la intervención en los cambios en los estilos de vida sobre los resultados CV en individuos con DM tipo 2 con sobrepeso u obesidad durante un seguimiento máximo de 13,5 años, no se observó una tasa de reducción de los eventos CV [89].

Dado que la obesidad es una enfermedad crónica, el tratamiento farmacológico se debe ofrecer a largo plazo. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado cuatro fármacos para el tratamiento de la obesidad a largo plazo (>12 semanas): orlistat, bupropión/naltrexona, liraglutida y fentermina/topiramato de liberación prolongada (87). Este último no se encuentra aprobado en Europa. La liraglutida y la semaglutida, fámacos pertenecientes a la familia de arGPL-1 que han demostrado reducir el riesgo de eventos CV en pacientes con DM tipo 2 y enfermedad CV establecida, así como beneficios renales [90][91], se han mostrado eficaces en la pérdida de peso. En el estudio SCALE Obesity and Prediabetes trial se aleatorizó a 2254 pacientes con prediabetes y obesidad o sobrepeso con comorbilidades a recibir liraglutida 3 mg o placebo junto con dieta y ejercicio durante 3 años. La liraglutida indujo una mayor pérdida de peso que el placebo (6,1% frente a 1,9%) [92]. Más recientemente publicado, en el estudio STEP 1 se evalúa el porcentaje de pérdida de peso en individuos no diabéticos con IMC ≥ 30 Kg/m2 o ≥ 27 Kg/m2 y comorbilidades asociadas que reciben semaglutida a dosis de 2,4 mg frente a placebo. La media de pérdida de peso fue del 14,9% en el brazo activo de tratamiento frente al 2,4% en el brazo placebo [93]. Además, merecen una especial mención los iSGLT2 por su papel central en la fisiopatogenia del daño renal ocasionado por la DM y la obesidad, impidiendo la reabsorción de sodio en el túbulo proximal tras inhibir el cotransportador sodio-glucosa.

En vista de la estrecha relación entre el sobrepeso-obesidad y la DM tipo 2, en la selección del tratamiento antidiabético los fármacos hipoglucemiantes con un efecto neutro o favorable sobre el peso deben ser la primera opción (Tabla 3) y (Tabla 4). Además, se debe prestar atención al resto de la medicación del paciente y, siempre que sea posible, se elegirán alternativas terapéuticas que no estén asociadas con el aumento de peso. Algunos ejemplos de medicamentos asociados con la ganancia de peso son antipsicóticos (clozapina, risperidona, haloperidol, etc.), antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminooxidasa), glucocorticoides, anticonvulsionantes (pregabalina, gabapentina) y β-bloqueantes (atenolol, metoprolol) [94].

Objetivos de control de la obesidad

La pérdida de peso debe ser progresiva y alcanzable. Las guías internacionales recomiendan una pérdida de peso del 5% al 10%, o incluso hasta del 15%, durante un periodo de 6 meses [88][95][96]. Para ello se indicará tratamiento farmacológico a pacientes con IMC ≥ 30 Kg/m2 o IMC ≥ 27 Kg/m2 en presencia de comorbilidades y siempre en combinación con cambios en el estilo de vida. Otra opción de tratamiento es la cirugía bariátrica, indicada en pacientes con IMC ≥ 40 Kg/m2 o en aquellos con IMC ≥ 35 Kg/m2 y otros factores de riesgo asociados. Además, también debería plantearse en pacientes diabéticos con un IMC de 30-34,9 Kg/m2 y mal control a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo y en presencia de otras complicaciones.

CONTROL DEL TABAQUISMO Beneficios del cese del hábito tabáquico

El tabaquismo sigue siendo una de las principales causa de morbimortalidad a nivel mundial y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha comunicado que el tabaco mata hasta la mitad de sus consumidores, siendo cada año más de ocho millones de personas, de las que 1,2 millones son fumadores pasivos. Además de ser un factor de riesgo para muchas patologías, tiene un impacto a nivel vascular, lo que supone un riesgo para el incremento de las enfermedades CV, siendo estas la primera causa de muerte en fumadores, por delante de enfermedades respiratorias o las distintas formas de cáncer [97]. La exposición al humo del tabaco acelera la arteriosclerosis y condiciona unos efectos a nivel CV mediados por disminución de óxido nítrico, incremento del estrés oxidativo, aumento de la respuesta inflamatoria, disfunción endotelial, activación plaquetaria, aumento de adhesión de moléculas pro-aterogénicas y modificaciones lipídicas, a lo que hay que añadir un balance negativo de oxígeno provocado por la inhalación de monóxido de carbono y la activación adrenérgica [98].

Por otro lado, también se conoce la influencia del consumo de tabaco y del fumador pasivo sobre la ERC, por lo que en la actualidad ambos son etiquetados como factores de riesgo independientes para el deterioro del FGe. El tabaco produce activación del sistema nervioso simpático, y también activa otros sistemas presores como el de la renina-angiotensina, la vasopresina y la endotelina-1, que se traducirán en hipertensión glomerular y una disfunción endotelial causante de estrés oxidativo, mediante la generación de especies reactivas de oxígeno, interfiriendo con la liberación de óxido nítrico. Además, se ha descrito la toxicidad directa de los componentes del humo del tabaco sobre las células tubulares renales e incluso la posibilidad de dañar las estructuras podocitarias. Esto causaría hiperfiltración glomerular, albuminuria y ERC progresiva como consecuencia de la afectación microvascular, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial, si no se cesa en el hábito tabáquico [99][100].

Por todo lo anterior, considerando a la DM una enfermedad eminentemente vascular, el tabaquismo no hará más que incrementar y adelantar los eventos NCV, por lo que la cesación de este hábito deberá ser uno de los objetivos dentro del tratamiento integral del paciente diabético. Para ello, sería importante utilizar todos los medios a nuestro alcance y que incluyen, además de la formación de los profesionales, el incremento de los espacios libres de humo, en especial para evitar la exposición de menores, facilitar y ampliar el acceso a la ayuda para dejar de fumar y financiar los fármacos que hayan demostrado efectividad.

En los últimos años han ido apareciendo dispositivos como alternativa al tabaco convencional por combustión, que podrían ofrecer menor riesgo NCV. Estos productos son los sustitutivos de la nicotina o productos de tabaco sin humo (snus), los cigarrillos electrónicos y los nuevos productos de tabaco calentado (PTC) [101]. Estos dispositivos fueron diseñados para reducir la exposición a sustancias dañinas o potencialmente dañinas, cambiando la combustión que ocurre en el cigarrillo tradicional. Los estudios realizados hasta la fecha no han podido evaluar las repercusiones clínicas a largo plazo del cambio del cigarrillo convencional por PTC, pero sí que parece asociar, además de una reducción en la exposición a carcinógenos, una mejora de parámetros clásicamente relacionados con un peor perfil de riesgo NCV, concretamente en marcadores tanto de estrés oxidativo, disfunción endotelial, metabolismo lipídico como de inflamación [102][103]. Por este motivo la FDA ha concedido la calificación de productos del tabaco modificadores de riesgo (PTMR) a los snus y PTC, avalada por haber demostrado diferencias con el cigarrillo convencional, en cuanto a reducción de la exposición a sustancias perjudiciales o potencialmente perjudiciales, esperando que resulte en una mejoría de la salud de la población. De esta forma se consigue su comercialización regulada, ya

que además podrían ser uno de los caminos hacia la cesación de hábito tabáquico [104].

Objetivos para el control del tabaquismo

El objetivo primordial ante el tabaquismo en el paciente con DM y enfermedad renal deberá ser que el individuo deje de fumar, utilizando todos los medios a nuestro alcance para conseguirlo. Aun así, habrá pacientes que no pueden dejar el hábito del tabaco o no quieren hacerlo. Los estudios hasta el presente sugieren que los nuevos productos de tabaco sustitutivos o los potencialmente modificadores del riesgo podrían tener la capacidad de hacer decrecer el riesgo poblacional comparado con los cigarrillos convencionales y así ser una alternativa para disminuir el riesgo ligado al consumo de tabaco por combustión. No obstante, se necesita mayor evidencia científica, con estudios a largo plazo, que demuestre si esta reducción a la exposición de productos químicos perjudiciales se asocia con una disminución en la morbimortalidad NCV.

CONTROL DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA CON INHIBIDORES DE SGLT2 Beneficios del tratamiento con inhibidores de SGLT2

Como ya se ha comentado, y de esto hace más de 20 años, los únicos tratamientos que habían demostrado eficacia frente a la ERD fueron los bloqueantes del SRAA. Después vino un auténtico periodo de sequía en la que todos los intentos por mejorar esta condición resultaron infructuosos. Sin embargo, desde la aparición de los iSGLT2, el panorama ha cambiado radicalmente, llegándose a considerar en la actualidad que la asociación de este tipo de fármacos debe ser un objetivo en el tratamiento de la ERD.

Los grandes estudios fundamentales de este grupo farmacológico comenzaron a publicarse en 2015, si bien con anterioridad ya se había demostrado la seguridad y eficacia de los iSGLT2 en la ERC, cuando aún parecía que solo iban a ser uno más entre los que podían mejorar el control glucémico exclusivamente [105]. Incluyeron, en su mayoría, como objetivos secundarios el efecto que podrían tener sobre la ERD proteinúrica [106][107][108]. En ellos, se demostró un claro beneficio en la reducción de la albuminuria y de los eventos NCV, llegando a retrasar significativamente la llegada del paciente al tratamiento renal sustitutivo (Figura 6). Como consecuencia de esto, recientemente, han aparecido 3 ensayos con objetivos primarios específicamente renales, en los que los iSGLT2 corroboran los hallazgos iniciales, a excepción del más reciente (SCORED) con sotagliflocina [109] por su finalización anticipada.

El estudio CREDENCE [110] con canagliflocina incluyó pacientes con DM tipo 2, albuminuria de alrededor de 1000 mg/g y un FGe 56 ml/min/1.73m2 (30-90), el 50% con evento CV. El objetivo

primario se redujo en un 30% (ERC terminal con diálisis o trasplante o FGe < 15 ml/min/1,73m2, duplicar creatinina sérica, muerte CV o renal), y en un 34% cuando solo era renal, sin el de muerte CV. Entre los componentes del objetivo primario, las reducciones, también significativas, fueron del 30% (ERC terminal) y 40% (duplicar creatinina). Además, hubo disminución en los objetivos secundarios de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardiaca (31%) y en el evento adverso cardiovascular mayor (MACE) del 20%.

En el ensayo DAPA-CKD [111] con dapagliflocina se incluyeron pacientes un 60% con ERD y un 40% con ERC no diabética, albuminuria similar cerca de 1000mg/g, FGe 43 ml/min/1.73m2 (25-75), el 38% con historia de enfermedad CV. En este caso el objetivo primario se compuso de disminución mantenida del FGe > 50%, ERC terminal (diálisis o trasplante) y muerte CV o renal y se redujo un 39%, que ascendió al 44% si se retiraba la muerte CV. También, como objetivos secundarios, disminuyeron la muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardiaca (29%) y la muerte por cualquier causa (31%). Aquí el MACE no fue objetivo.

Hay que reseñar que ambos estudios contenían más de 4000 pacientes cada uno, que la mayoría recibían tratamiento con bloqueantes del SRAA y que los beneficios del tratamiento con iSGLT2 se mantuvieron en las diferentes categorías, tuvieran o no un buen control metabólico de la DM, independientemente de los niveles de albuminuria o del grado de FGe, incluso de si fueron tratados o no inicialmente con diuréticos. Además de abrir la puerta para una alternativa terapéutica en el caso de la ERC no diabética con la dapagliflocina.

Con estos espléndidos resultados numerosas sociedades nacionales e internacionales han incluido en sus guías a los iSGLT2 como terapia indicada para la ERC, básicamente similares, aún con pequeñas diferencias como puede ser la asociación o no a la metformina como tratamiento inicial. Traeremos a colación la guía de la KDIGO [37] por ser reciente, internacional y centrada en la ERD, si bien no es de extrañar que en esta vorágine de resultados aparezcan otros nuevos que sean capaces de cambiar estas directrices. En la guía KDIGO, se especifica que los pacientes con DM y ERC deben tratarse con una estrategia integral para reducir los riesgos de progresión de la enfermedad renal y la enfermedad CV. Se sigue recomendando iniciar el tratamiento con un IECA o con ARA II (no ambos) en pacientes con DM, HTA y albuminuria, y que estos medicamentos se ajusten a la dosis más alta aprobada que se tolere. Así mismo, se recomienda que los pacientes diabéticos con ERC y un FGe > 30 ml/min/1.73m2 sean tratados con un iSGLT2, tanto si han alcanzado o no el objetivo de control glucémico individualizado como si se trata de pacientes no tratados previamente, en cuyo

caso se asociará a metformina. Además, aquellos pacientes ya tratados que alcancen un FGe < 30 ml/min/1.73m2 deberán mantenerlo hasta su llegada a la enfermedad renal terminal (Figura 7).

Objetivos de tratamiento con inhibidores de SGLT2

No hay duda de que el objetivo final debe ser que los pacientes diabéticos con ERC tengan la menor cantidad de eventos NCV y que la progresión de la ERD se retrase todo lo posible. Para ello, resulta mandatorio que, en la actualidad, si no hay contraindicación, tengamos que asociar un iSGLT2 al tratamiento en estos enfermos como objetivo. No se puede mirar a otro lado y mantener una falta de decisión o una inercia terapéutica que solo condicionará su peor evolución. Con relación a cómo debemos hacerlo, es un tema que corresponde a otro capítulo.

Aun cuando los estudios referenciados demuestran su eficacia, lo hacen en mayor medida para pacientes que tienen ya un grado de afectación, al menos moderada-severa, que son los que más eventos NCV tienen. Sin embargo, valorando las acciones que los iSGLT2 tienen sobre la hemodinámica renal, un tratamiento precoz podría tener efectos beneficiosos a muy largo plazo con la consiguiente mejora en su evolución [85]. No tendremos estudios que lo corroboren, ni por volumen de pacientes, ni por años de seguimiento, pero los resultados renales de los grandes ensayos CV dan una pista que podría quedar reflejada en seguimiento de cohortes en la vida real.

En resumen, todos los pacientes con DM y ERC deben estar en tratamiento con iSGLT2 (si no hay contraindicación), ya sea al iniciarlo (FGe > 30 ml/min/1,73m2) o mantenerlo (FGe < 30 ml/min/1,73m2). Esto se hará independientemente del control metabólico de la glucemia. El tratamiento precoz posiblemente mejore la evolución de estos pacientes.

CONCLUSIONES

Sólo desde una perspectiva integral se puede tener éxito en la reducción del riesgo NCV para el abordaje del paciente con ERD. En este contexto, las guías de actuación son herramientas que facilitan este acercamiento, favoreciendo el uso adecuado de los recursos disponibles con objetivos claros. El correcto tratamiento del paciente con ERD y su prevención, incluyen no sólo los diferentes apartados descritos, sino algunos objetivos más y otros que irán apareciendo para ayudarnos a confeccionar este manejo integral. La posible disparidad entre las recomendaciones de las guías no es más que, por un lado, la falta de evidencia suficiente para conseguir un criterio unánime y por otro, la velocidad con la que en algunos casos se suceden los acontecimientos. En cualquier caso, habrá que sedimentar tanta información, ya que no hay duda de que ofrecerán la mejor evidencia

disponible.

TABLAS

Tabla 1. Meta-análisis sobre los beneficios del control glucémico intensivo en la diabetes tipo 2.

	Ray, et al.[17] 2009	Turnbull, et al.[18] 2009	Kelly, et al.[19] 2009
Número de pacientes	33.040	27.049	27.802
Estudios incluidos	• ACCORD • ADVANCE • PROactive • UKPDS • VADT	• ACCORD • ADVANCE • UKPDS • VADT	• ACCORD • ADVANCE • UKPDS • VADT
Resultados principales	• ↓ 17% IM no fatal • ↓ 15% CI • Sin efectos en accidentes cerebrovasculares • Sin efecto sobre mortalidad por todas las causas	• ↓ 9% eventos CV mayores • ↓ 15% IM no fatal • Sin efecto sobre mortalidad CV • Sin efecto sobre mortalidad por todas las causas	• ↓ 10% resultan en accidente CV importante • ↓ 16% IM no fatal • ↓ 11% CI • Sin efecto sobre mortalidad CV • Sin efecto sobre mortalidad por todas las causas
Efectos no deseados (intesivo frente a convencional)	• Más hipoglucemia (38,1% frente a 28,6%) • Más hipoglucemia grave (2,3% frente a 1,2%) • Mayor ganancia de peso (+2,5 kg)	• Más hipoglucemias graves (2,48 veces)	• Más hipoglucemias graves (2,03 veces)

ACCORD: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE: The Action of in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation; CV: cardiovascular; CI: cardiopatía isquémica; IM: infarto de miocardio; PROactive: PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.

Tabla 1.

Tabla 2. Posicionamiento de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes: manejo de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2.

Objetivos de control glucémico

- **HbA_{1c} < 7,0%** (medias GP ≈150-160 mg/dl) (B)
  - Preprandial GP < 130 mg/dl (7,2 mmol/l)
  - Posprandial GP < 180 mg/dl (10,0 mmol/l)
- **Individualización:**
  - Objetivo estricto (6,0-6,5%): jóvenes, DM de corta duración, mayor expectativa de vida, sin enfermedad cardiovascular (C)
  - Objetivo relajado (7,5-8,0%+): mayores, complicaciones macro o microvasculares, larga duración, corta expectativa de vida, hipoglucemias graves, comorbilidad (B)
- **Evitar hipoglucemias**

DM: diabetes mellitus; GP: glucosa plasmática; HbA1c: hemoglobina glicosilada. Adaptado de Inzucchi et al[36]

Tabla 2.

Tabla 3. Fármacos antidiabéticos y su efecto en el peso corporal

Grupo farmacológico	Efecto sobre el peso[1]
Biguanidas	Reducción -
Sulfonilureas	Aumento +/++
Meglitinidas	Neutro/Aumento 0/+
Tiazolidinedionas	Neutro/Reducción 0/-
Inhibidores de alfa-glucosidasa	Neutro/Aumento 0/+
iDPP-4	Neutro 0
i-SGLT2	Reducción --
arGLP-1	Reducción ---
Insulina	Aumento +/+++

[1]+++ significativo; ++ moderado; + leve; 0 neutro; --- significativa; -- moderada; - leve.

Tabla 3.

Tabla 4. Dosis de fármacos iSGLT2 y arGLP-1 y ajuste de dosis en ERC.

	Fármaco	Dosis	Ajuste de dosis según FGe
iSGLT2	Canagliflozina	100-300 mg/24h	Si FGe >60 ml/min/1,73 m^2 sin ajuste de dosis Si FGe 30-59 ml/min/1,73 m^2: 100 mg/24 h Si FGe <30 ml/min/1,73m^2: no iniciar Suspender si inicio de diálisis
	Dapagliflozina*	5-10 mg/24h	Si FGe ≥45 ml/min/1,73 m^2 sin ajuste de dosis Si FGe <45 ml/min/1,73 m^2: no iniciar Si FGe <30 ml/min/1,73m^2: contraindicado
	Empagliflozina	10-25 mg/24h	Si FGe ≥45 ml/min/1,73 m^2 sin ajuste de dosis Si FGe <45 ml/min/1,73m^2 suspender
arGLP-1	Dulaglutida	0,75 mg y 1,5 mg/semana	No ajuste de dosis Usar con FGe >15 ml/min/1,73 m^2
	Exenatida LI	10 µg/12h	Usar con FGe >30 ml/min/1,73 m^2
	Exenatida LP	2 mg/semana	
	Liraglutida	0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg/24h	No ajuste de dosis Datos limitados para ERC avanzada
	Lixisenatida	10 µg y 20 µg/24h	No ajuste de dosis Datos limitados para ERC avanzada
	Semaglutida	0,5 mg y 1 mg/semana	No ajuste de dosis Datos limitados para ERC avanzada

Abreviaturas: LI, liberación inmediata; LP, liberación prolongada.

Tabla 4.

IMÁGENES

Figura 1. Riesgos renales y cardiovasculares asociados a la diabetes mellitus tipo 2

CI: cardiopatía isquémica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; DVI: disfunción ventricular izquierda. Afghahi et al.[9]

Figura 1.

Figura 2. Resumen del metanálisis continuo para las cohortes poblacionales con cociente albúmina/creatinina y filtrado glomerular estimado

La mortalidad es reportada para cohortes de población general valorando la albuminuria como cociente albumina creatinina (CAC). Los eventos renales también se reportan para cohortes de población general valorando la albuminuria como CAC o tira reactiva. El FGe (filtrado glomerular estimado) se expresa como variable continua. Las tres líneas representan CAC < 30, CAC = 30-299 y CAC ≥ 300 mg/g o tira reactiva negativa, 1 + positiva, ≥ 2 + positiva. Cada punto representa el conjunto de riesgo relativo de un metaanálisis. Los círculos indican la significación estadística comparada con el valor de referencia ($p<0,05$); los triángulos indican falta de significación estadística. Las flechas rojas indican el umbral de FGe = 60 ml/min/1,73 m². ERC: enfermedad renal crónica. Levey et al.[12]

Figura 2.

Figura 4. Aproximación al manejo de la hiperglucemia

Descripción de los elementos de decisión utilizados para determinar los esfuerzos apropiados para alcanzar los objetivos de glucemia. Hacia la izquierda serán más estrictos para disminuir la hemoglobina glicosilada, mientras que hacia la derecha lo serán menos. Siempre que sea posible, esta decisión se tomará juntamente con el paciente. Adaptado de Ismail-Beigi et al[35].

Figura 4.

Figura 5. Presión arterial sistólica alcanzada y reducción de eventos cardiovasculares en ensayos clínicos de pacientes con diabetes mellitus

ABCD: The Appropiate Blood Pressure Control in Diabetes (HT: hypertensives, NT: normotensives); ADVANCE: The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation; CV: cardiovascular; HOT: Hypertension Optimal treatment Study; IDNT: Irbersartan Diabetic Nephropathy Trial (IR: irbersartán, AM: amlodipine); mHOPE: Micro Heart Outcomes Prevention Evaluation study; PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; RENAAL: Reduction in Endpoints in Non-Insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan; SHEP: Systolic-Hypertension in Europe; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study. Zanchetti et al.[15]

Figura 5.

Figura 6. Progresión de la enfermedad renal diabética: Objetivos secundarios de los grandes estudios fundamentales con iSGLT2

Figura 6.

Figura 3. Impacto del tratamiento antidiabético intensivo. Resumen de los mayores ensayos clínicos

Estudio	Microvascular		ECV		Mortalidad	
UKPDS	↓	↓	←→	↓	←→	↓
DCCT/EDIC *	↓	↓	←→	↓	←→	←→
ACCORD	↓		←→		↑	
ADVANCE	↓		←→		←→	
VADT	↓		←→		←→	

□ Ensayo inicial ■ Seguimiento a largo plazo

*En diabetes tipo 1.
AACORD: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE: The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation; DCCT/EDIT: Diabetes Control and Complications Trial/Diabetic Complications Consortium; ECV: enfermedad cardiovascular; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT: Veterans Affaires Diabetes Trial. - UK Prospective Diabetes Study (UKPDS).

Figura 3.

Figura 7. Algoritmo de tratamiento con medicamentos hipoglucemiante en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica[37]

DPP-4: Dipeptidil peptidasa-4; eGFR: Filtrado glomerular estimado; GLP-1: Péptido similar al glucagón-1; SGLT2: Cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; TZD: Tiazolidinedionas

Figura 7.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2001;285:2486-97. [Pubmed]

2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes¿2021. Dia Care. enero de 2021;44(Supplement 1):15-33. [Pubmed]

3. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. Av Diabetol. 2009;25:449-54. [Pubmed]

4. The DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the Current Definition for Diabetes Relevant to Mortality Risk From All Causes and Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases? Diabetes Care. 2003;26:688-96. [Pubmed]

5. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, et al. Long-Term Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetic Compared With Nondiabetic First Acute Myocardial Infarction Patients: A population-based cohort study in southern Europe. Diabetes Care. 2010;33:2004-9. [Pubmed]

6. Pyörälä K. Ensayos cardiovasculares en la diabetes: pasado y presente. Revista Española de Cardiología. 2000;53:1553-60. [Pubmed]

7. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. Physical Therapy. 2008;88:1254-64. [Pubmed]

8. Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Platelet Function Profiles in Diabetes Mellitus Patients With Coronary Artery Disease Taking Dual Antiplatelet Therapy. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1139-46. [Pubmed]

9. Afghahi H, Cederholm J, Eliasson B, et al. Risk factors for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes--the Swedish National Diabetes Register (NDR). Nephrol Dial Transplant. 2011;26:1236-43. [Pubmed]

10. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1527-39. [Pubmed]

11. Rosenson RS, Fioretto P, Dodson PM. Does microvascular disease predict macrovascular events in type 2 diabetes? Atherosclerosis. 2011;218:13-8. [Pubmed]

12. Bakris GL. Recognition, Pathogenesis, and Treatment of Different Stages of Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Mayo Clin Proc. 2011;86:444-56. [Pubmed]

13. Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. Relative Incidence of ESRD Versus Cardiovascular Mortality in Proteinuric Type 2 Diabetes and Nephropathy: Results From the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) Database. Am J Kidney Dis. 2012;59:75-83. [Pubmed]

14. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H, et al. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2008;358:580-91. [Pubmed]

15. Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, Staruschenko A, et al. Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;142:265-86. [Pubmed]

16. Stratton IM, Adler A, Neil H, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321:405-12. [Pubmed]

17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53. [Pubmed]

18. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2008;359:1577-89. [Pubmed]

19. Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int. 1995;47:1703-20. [Pubmed]

20. Fioretto P, Bruseghin M, Berto I, Gallina P, Manzato E, Mussap M. Renal Protection in Diabetes: Role of Glycemic Control. J Am Soc Nephrol. 2006;17:S86-9. [Pubmed]

21. Perkins BA, Bebu I, de Boer IH, et al. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Risk Factors for Kidney Disease in Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2019;42:883-90. [Pubmed]

22. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. 2009;373:1765-72. [Pubmed]

23. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009;52:2288-98. [Pubmed]

24. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. Ann Intern Med. 2009;151:394-403. [Pubmed]

25. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. N Engl J Med. 2010;363:1410-8. [Pubmed]

26. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality. Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet. 1999;354:617-21. [Pubmed]

27. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. Diabetologia. 1999;42:1050-4. [Pubmed]

28. Ceriello A, Colagiuri S, Gerich J, Tuomilehto J. Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008;18:S17-33. [Pubmed]

29. Pinés Corrales PJ, Bellido Castañeda V, Ampudia-Blasco FJ. Actualización sobre hiperglucemia posprandial: fisiopatología, prevalencia, consecuencias e implicaciones para el tratamiento de la diabetes. Revista Clínica Española. 2020;220:57-68. [Pubmed]

30. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of Intensive Glucose Control in Development of Renal End Points in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. Arch Intern Med. 2012;172:761-9. [Pubmed]

31. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;8:CD010137. [Pubmed]

32. Davies MJ, D¿Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Carere. 2018;41:2669-701. [Pubmed]

33. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. 16 de diciembre de 2020. [Pubmed]

34. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm ¿ 2020 Executive Summary. Endocr Pract. 2020;26:107-39. [Pubmed]

35. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing Glycemic Targets in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications of Recent Clinical Trials. Ann Intern Med. 2011;154:554. [Pubmed]

36. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of

Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012;35:1364-79. [Pubmed]

37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2020;98:S1-115. [Pubmed]

38. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41:255-323. [Pubmed]

39. Weycker D, Nichols G, Okeefferosetti M, et al. Risk-Factor Clustering and Cardiovascular Disease Risk in Hypertensive Patients. Am J Hypertens. 2007;20:599-607. [Pubmed]

40. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risks Management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. Diabetes Care. 2021;44:S125-250. [Pubmed]

41. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104. [Pubmed]

42. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 ¿ Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2017;35:922-44. [Pubmed]

43. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:435-43. [Pubmed]

44. ACCORD Study Group, Cushman W, Evans G, Byington R, et al. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1575-85. [Pubmed]

45. Liebson PR, Amsterdam EA. Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET): Implications for Reduced Cardiovascular Risk. Prev Cardiol. 2009;12:43-50. [Pubmed]

46. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancia G, et al. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR¿Trandolapril Study. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009;7:1329-40. [Pubmed]

47. Appel LJ, Greene T, Bakris GL, et al. AASK Collaborative Research Group. Intensive Blood-Pressure Control in Hypertensive Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2010;363:918-29. [Pubmed]

48. Egan BM, Li J, Wagner CS. Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) and Target Systolic Blood Pressure in Future Hypertension Guidelines. Hypertension. 2016;68:318-23. [Pubmed]

49. Kjeldsen SE, Hedner T, Jamerson K, et al. Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: home blood pressure in treated hypertensive subjects. Hypertension. 1998;31:1014-20. [Pubmed]

50. Coleman CT, Stowasser M, Jenkins C, et al. Central Hemodynamics and Cardiovascular Risk in Nondippers: Central Hemodynamics in Nondippers. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13:557-62. [Pubmed]

51. Zhao P, Xu P, Wan C, et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension in blood pressure patterns: a systematic review and meta-analysis. Intern Med J. 2017;47:900-6. [Pubmed]

52. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens. 2021. [Pubmed]

53. National Guideline Centre (UK). Hypertension in adults: diagnosis and management. London National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2019. [Pubmed]

54. Filippini T, Malavolti M, Whelton PK, et al. Blood Pressure Effects of Sodium Reduction: Dose¿Response Meta-Analysis of Experimental Studies. Circulation. 2021;143:1542-67. [Pubmed]

55. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, 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. 2019;140(10):e596-646. [Pubmed]

56. Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). Hypertens Res. 2019;42:1235-481. [Pubmed]

57. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021;99:S1-87. [Pubmed]

58. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311:507-20. [Pubmed]

59. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. Ann Intern Med. 2003;138:542-9. [Pubmed]

60. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: Rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. Am Heart J. 2005;150:859-70. [Pubmed]

61. Ference BA, Ginsberg HN, Graham, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal. 21 de agosto de 2017;38(32):2459-72. [Pubmed]

62. Baigent C, Keech A, Kearney P, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267-78. [Pubmed]

63. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiolog. 2019;26:824-35. [Pubmed]

64. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376:1713-22. [Pubmed]

65. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379:2097-107. [Pubmed]

66. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2011;377:2181-92. [Pubmed]

67. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics¿2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2021;143:e254-743. [Pubmed]

68. Finneran P, Pampana A, Khetarpal SA, et al. Lipoprotein(a) and Coronary Artery Disease Risk Without a Family History of Heart Disease. JAHA. 2021;10:e017470. [Pubmed]

69. Shah NP, Wang Q, Wolski KE, et al. The Role of Lipoprotein (a) as a Marker of Residual Risk in Patients With Diabetes and Established Cardiovascular Disease on Optimal Medical Therapy: Post Hoc Analysis of ACCELERATE. Diabetes Care. 2020;43:e22-4. [Pubmed]

70. Baigent C, Koskinas KC, Casula M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. 2019;1-78. [Pubmed]

71. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm ¿ 2020 Executive Summary. Endocr Pract. 2020;26:1196-224. [Pubmed]

72. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380:11-22. [Pubmed]

73. Ford I, Singh TP, Kitchen S, Makris M, Ward JD, Preston FE. Activation of Coagulation in Diabetes Mellitus in Relation to the Presence of Vascular Complications. Diabet Med. 1991;8:322-9. [Pubmed]

74. Khalil S, Darmoch F, Shah Z, Alraies MC. Should all diabetic patients be on aspirin for primary prevention? Expert Rev Cardiovasc Ther. 2019;17:557-60. [Pubmed]

75. Caldeira D, Alves M, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease on diabetic patients: Systematic review and meta-analysis. Prim Care Diabetes. 2020;14:213-21. [Pubmed]

76. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiolog. 2020;27:181-205. [Pubmed]

77. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Type 2 diabetes in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2015; [Pubmed]

78. The ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018;379:1529-39. [Pubmed]

79. Hales CM, Carroll M, Fryar C, Ogden C. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017¿2018. 2020;(360):1-8. [Pubmed]

80. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. diciembre de 2009;9(1):88. [Pubmed]

81. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004;363:157-63. [Pubmed]

82. Casanueva FF, Moreno B, Rodríguez-Azeredo R, et al. Relationship of abdominal obesity with cardiovascular disease, diabetes and hyperlipidaemia in Spain. Clinical Endocrinology. 2010;73:35-40. [Pubmed]

83. Madero M, Katz R, Murphy R, et al. Comparison between Different Measures of Body Fat with Kidney Function Decline and Incident CKD. CJASN. 2017;12:893-903. [Pubmed]

84. Sandino J, Luzardo L, Morales E, Praga M. Which Patients with Obesity Are at Risk for Renal Disease? Nephron. 2021;1-9. [Pubmed]

85. Lin Y-C, Lai T-S, Lin S-L, Chen Y-M, Chu T-S, Tu Y-K. The impact of baseline glomerular filtration rate on subsequent changes of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. Sci Rep. 2021;11:7894. [Pubmed]

86. Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Rubio Herrera MÁ, Barahona MJ, Bueno M, Caixàs A, et al. Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta: resumen ejecutivo. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. febrero de 2021;68(2):130-6. [Pubmed]

87. American Diabetes Association. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. Diabetes Care. 2021;44:S100-10. [Pubmed]

88. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63:2985-3023. [Pubmed]

89. The Look AHEAD Research Group, Wing R, Bolin P, Brancati F, et al. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2013;369:145-54. [Pubmed]

90. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:839-48. [Pubmed]

91. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-44. [Pubmed]

92. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389:1399-409. [Pubmed]

93. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021;384:989-1002. [Pubmed]

94. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Clinical Review: Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:363-70. [Pubmed]

95. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. Endocr Pract. 2016;22:842-84. [Pubmed]

96. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. 2015;8:402-24. [Pubmed]

97. Conklin DJ, Schick SF, Blaha MJ, Perrow A. Cardiovascular injury induced by tobacco products: Assessment of risk factors and biomarkers of harm A Tobacco Center of Regulatory Science (TCORS) Compilation. 2021;316:H801-27. [Pubmed]

98. Nieto Iglesias J, Abellán-Huerta J, García López JC, et al. Puesta al día del tabaquismo. Alternativas para el manejo del paciente con riesgo cardiovascular. Hipertensión y Riesgo Vascular. 2021;(Ahead of print). [Pubmed]

99. Orth SR, Ritz E. The renal risks of smoking: an update: Curr Opin Nephrol Hypertens. 2002;11:483-8. [Pubmed]

100. Jhee JH, Joo YS, Kee YK, Jung S-Y, Park S, Yoon C-Y, et al. Secondhand Smoke and CKD. CJASN. 5 de abril de 2019;14(4):515-22. [Pubmed]

101. Adriaens K, Gucht DV, Baeyens F. IQOSTM vs. e-Cigarette vs. Tobacco Cigarette: A Direct Comparison of Short-Term Effects after Overnight-Abstinence. Int J Environ Res Public Health. 2018;15:2902. [Pubmed]

102. Biondi¿Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, Nocella C, Violi F, Loffredo L, et al. Acute Effects of Heat¿Not¿Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome¿Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR¿VAPES) 2 Randomized Trial. JAHA [Internet]. 19 de marzo de 2019 [citado 8 de mayo de 2021];8(6). Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.010455 [Pubmed]

103. Lüdicke F, Ansari SM, Lama N, Blanc N, Bosilkovska M, Donelli A, et al. Effects of Switching to a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Biologically Relevant Biomarkers to Assess a Candidate Modified Risk Tobacco Product: A Randomized Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. noviembre de 2019;28(11):1934-43. [Pubmed]

104. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, et al. Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021;325:265-79. [Pubmed]

105. Yale J-F, Bakris G, Cariou B, Nieto J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. Diabetes Obes Metab. 2014;16:1016-27. [Pubmed]

106. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-28. [Pubmed]

107. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644-57. [Pubmed]

108. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380:347-57. [Pubmed]

109. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2021;384:129-39. [Pubmed]

110. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019;380:2295-306. [Pubmed]

111. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383:1436-46. [Pubmed]