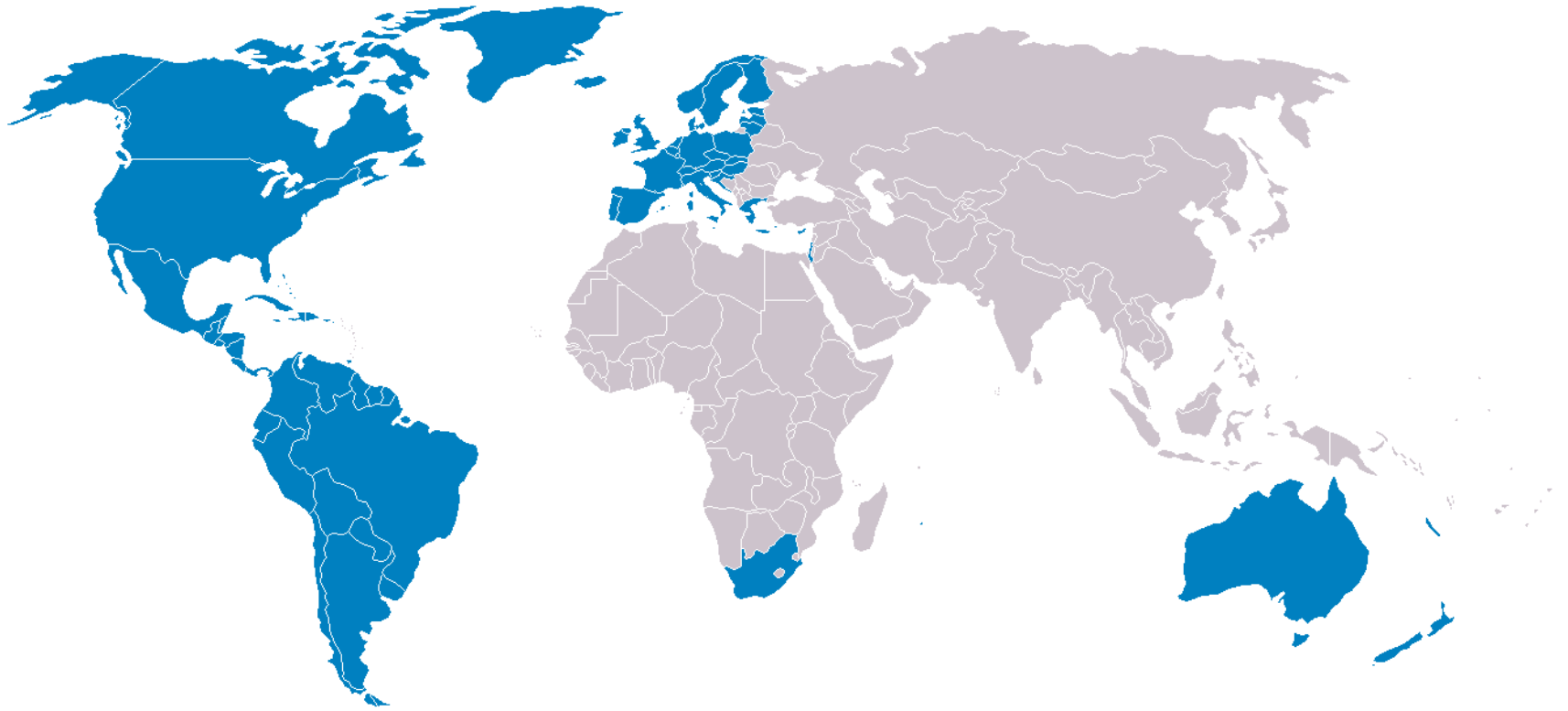


Prevalencia y manejo de la Nefropatía diabética en países de Occidente



Dr. Mariano Forrester
Servicio de Nefrología

8.3 % de la población mundial tiene diabetes (387 millones de personas)

La Dbts 2 se incrementa en cada país

Genera el 45 % de la ESRD del US data system en 2013

La Nefropatía diabética por Dbts 1 ha decaído en las ultimas 3 décadas , por diagnostico y tratamiento precoz

Sin embargo la clínica de la ND es similar en DBTS I y II

Factores de riesgo q afectan la progresión de la ND

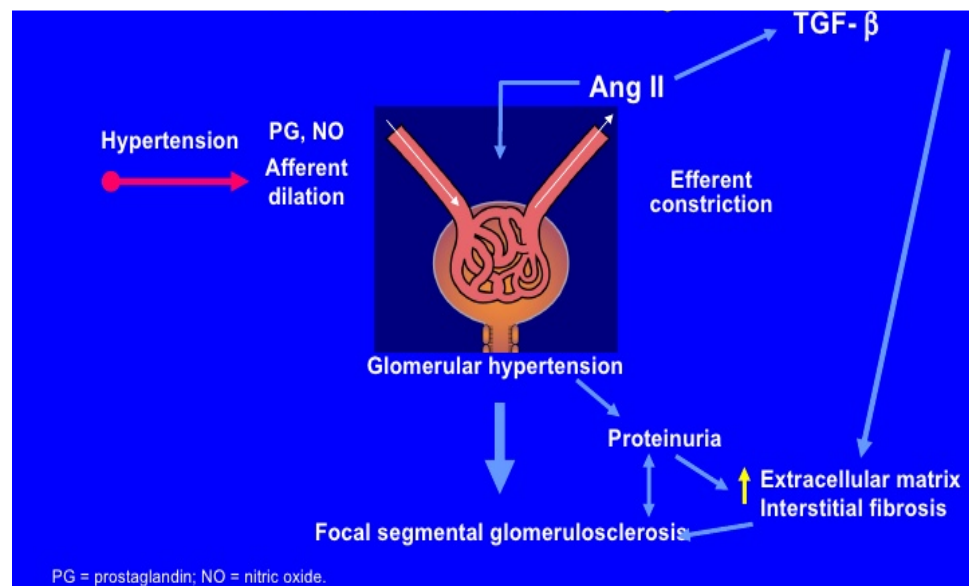
- Albuminuria
- Edad
- Hemoglobina glicosilada
- Tensión arterial
- Colesterol
- Tabaquismo
- Actividad SRAA
- Predisposición genética



Mecanismo Hemodinámico : por activación del SAAR en TCP , cel mesangiales, podocitos

Angiot II actua como :

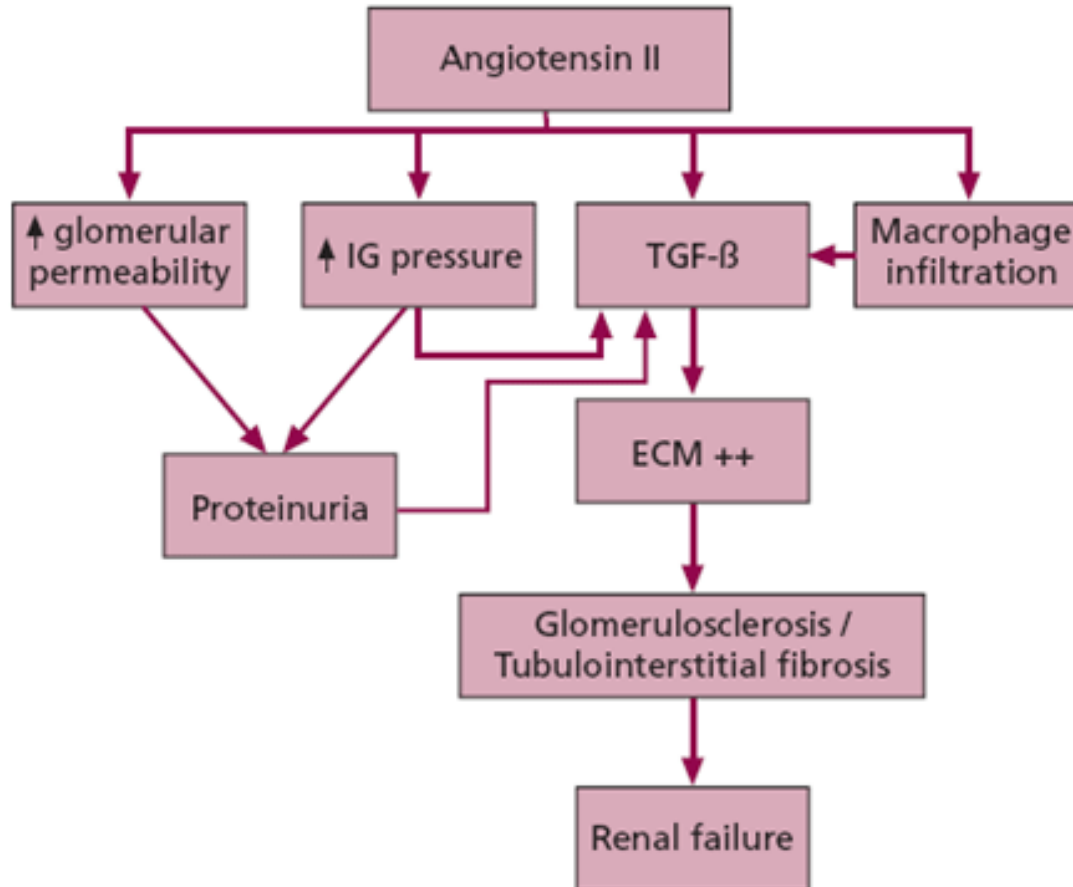
- Vasconstrictor de la art eferente aumentando la presión capilar glomerular.
- Expansión mesangial , injuria podocitaria y perdida de la nefrona
- Activación de citokinas vasoactivas y factores de crecimiento como TGF β , VEGF y endotelina



Nefropatía diabética: mecanismos patogénicos

Medscape®

www.medscape.com



Key: ECM = extracellular matrix; IG = intra glomerular; TGF = transforming growth factor

La Hiperglucemia resulta directamente en expansión mesangial e injuria , activando diferentes cascadas inflamatorias que favorecen a la glomeruloesclerosis .

Activación de TGF β , AGEs (Productos de glicosilacion avanzada) ,Protein Kinasa C y varias citokinas

La disminución de la fosfoliración de MAPK (protein kinasa mitogen activada) contribuye a la alteración del citoesqueleto del podocito ,predisponiendo a la podocituria

La glucosa en alta concentración se une a grupo de aminoácidos libres en la circulación y en el tejido renal formando AGEs, que se van acumulando por años de hiperglucemia

Los receptores estimulan la síntesis de factores de crecimiento y citoquinas contribuyendo a la expansión de la matriz proteica glomerular, albuminuria y lesión renal.

También activa el sistema inmune que involucra a: TGF β , IL 1, IL 6, VEGF, TNF α

Fig 5

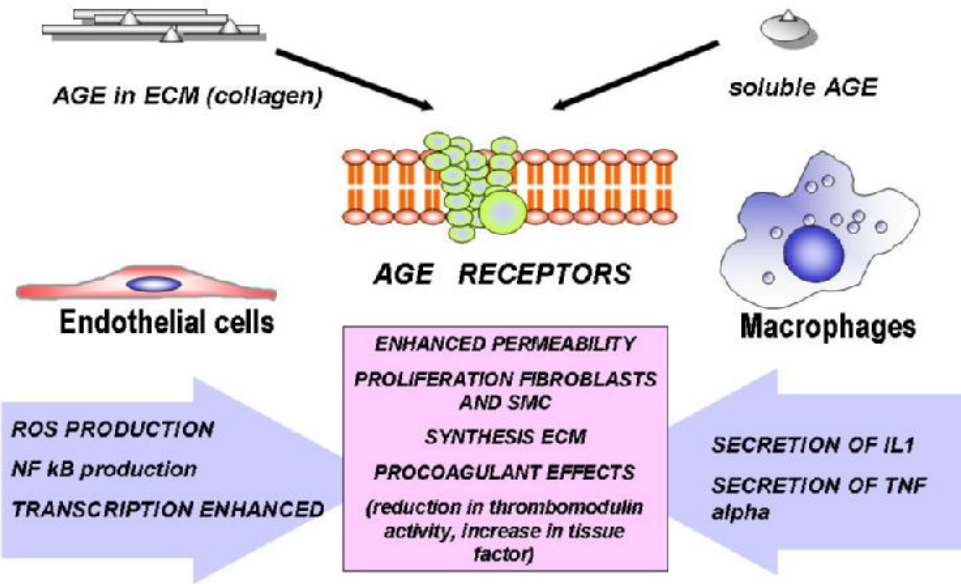
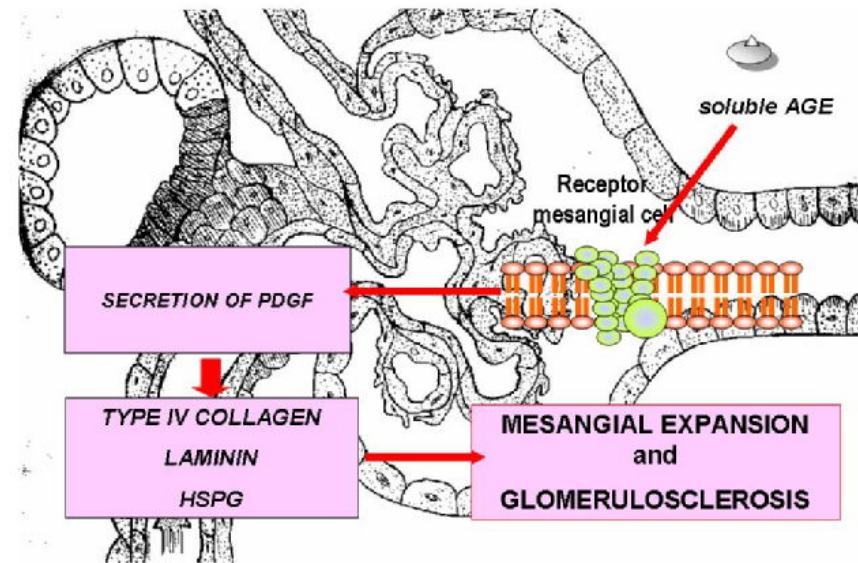


Fig 6

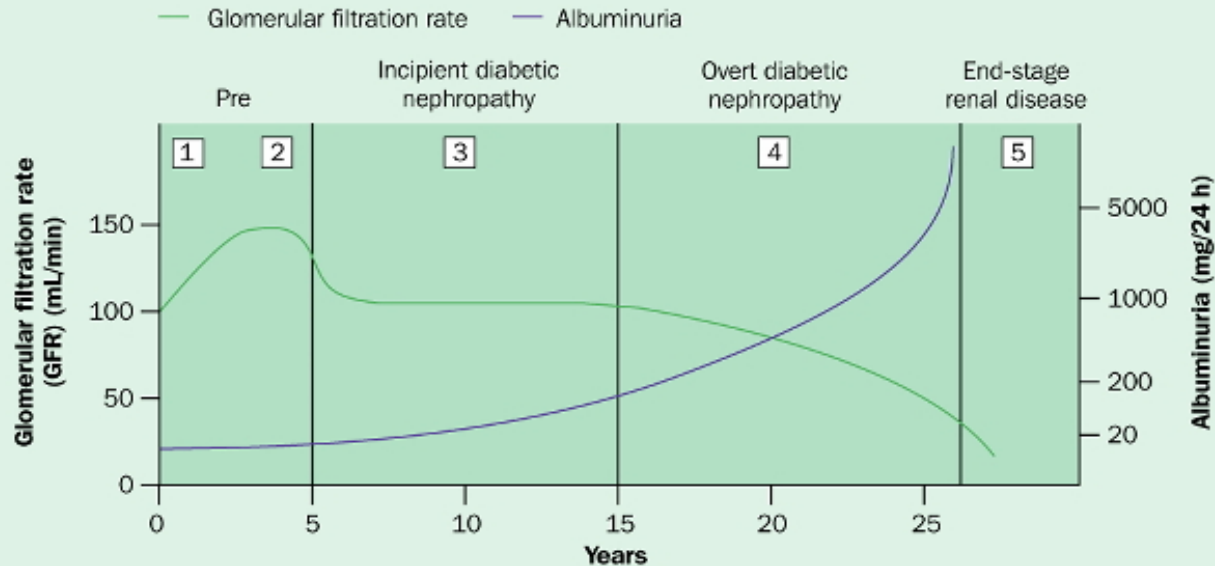


Natural History of Diabetic Nephropathy

	Designation	Characteristics	GFR (minimum)	Albumin Excretion	Blood Pressure	Chronology
Stage 1	Hyperfunction and hypertrophy	Glomerular hyperfiltration	Increased in type 1 and type 2	May Be Increased	Type 1 normal Type 2 normal hypertension	Present at time of diagnosis
Stage 2	Silent stage	Thickened BM Expanded mesangium	Normal	Type 1 normal Type 2 may be <30-300 mg/d	Type 1 normal Type 2 normal hypertension	First 5 years
Stage 3	Incipient stage	Microalbuminuria	GFR begins to fall	30-300 mg/d	Type 1 increased Type 2 normal hypertension	6-15 years
Stage 4	Overt diabetic nephropathy	Macroalbuminuria	GFR below N	>380 mg/d	Hypertension	15-25 years
Stage 5	Uremic	ESRD	0-10	Decreasing	Hypertension	25-30 years

Nefropatía diabética: historia natural

Natural history of type 1 diabetic nephropathy



Stage	Pre	Incipient	Overt
Functional	GFR ↑ (25–50%)	Microalbuminuria, hypertension	Proteinuria, nephrotic syndrome, GFR ↓
Structural	Renal hypertrophy	Mesangial expansion, glomerular basement membrane thickening, arteriolar hyalinosis	Mesangial nodules (Kimmelstiel–Wilson lesions) Tubulointerstitial fibrosis

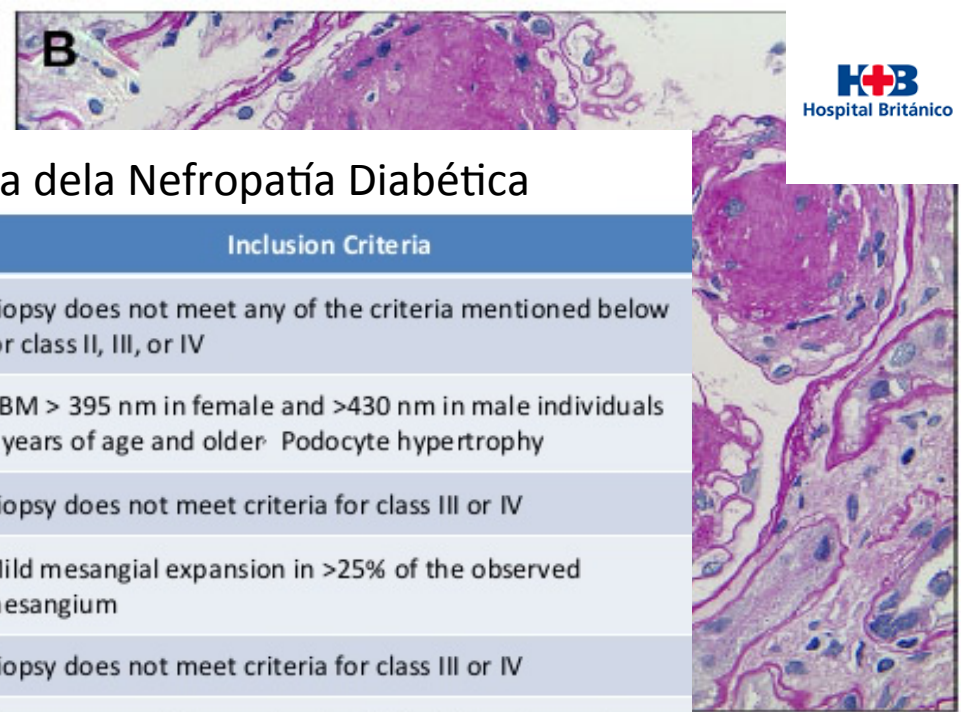
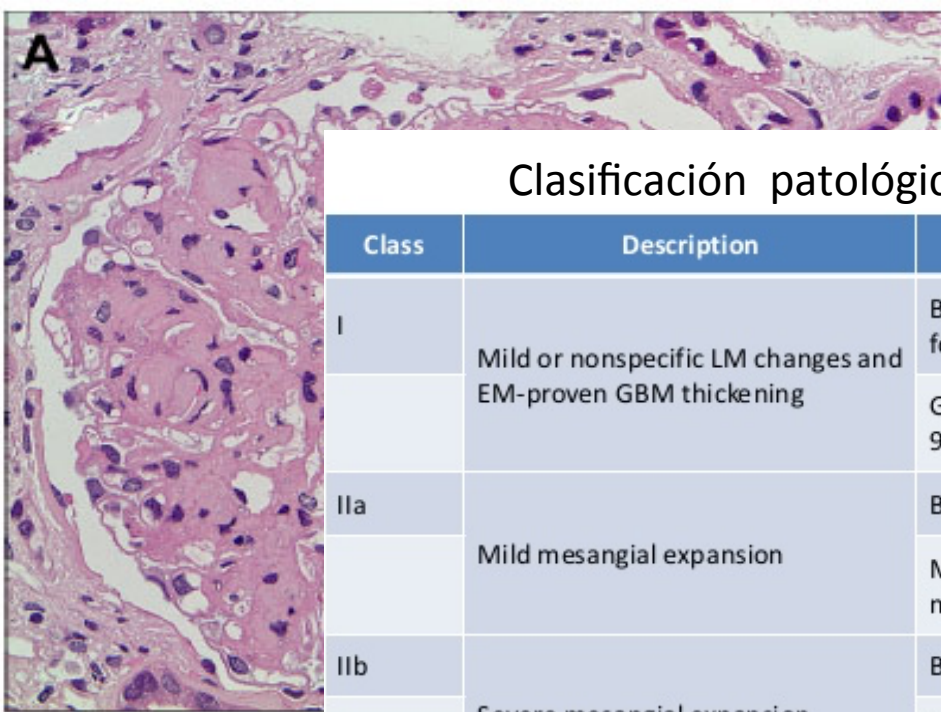
Criterio Diagnostico

KDOQI . Recomienda el screening de ND a los 5 años del diagnostico de Dbts 1 y en el momento del diagnostico en Dbts 2 .

Evaluar los valores de : Creatinina , cl creatinina , microalbuminuria

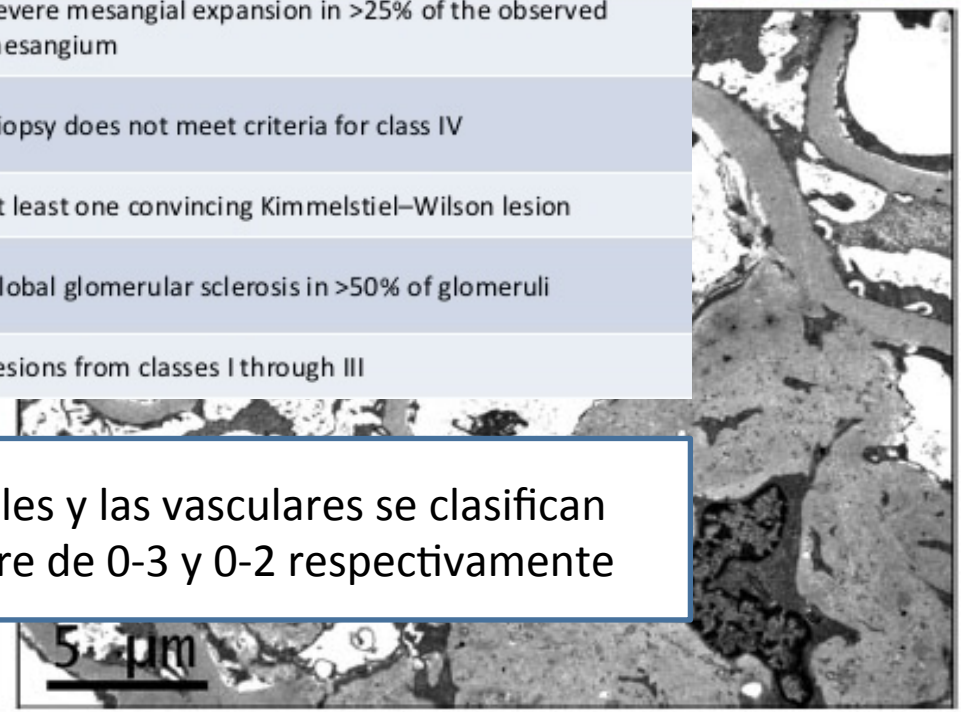
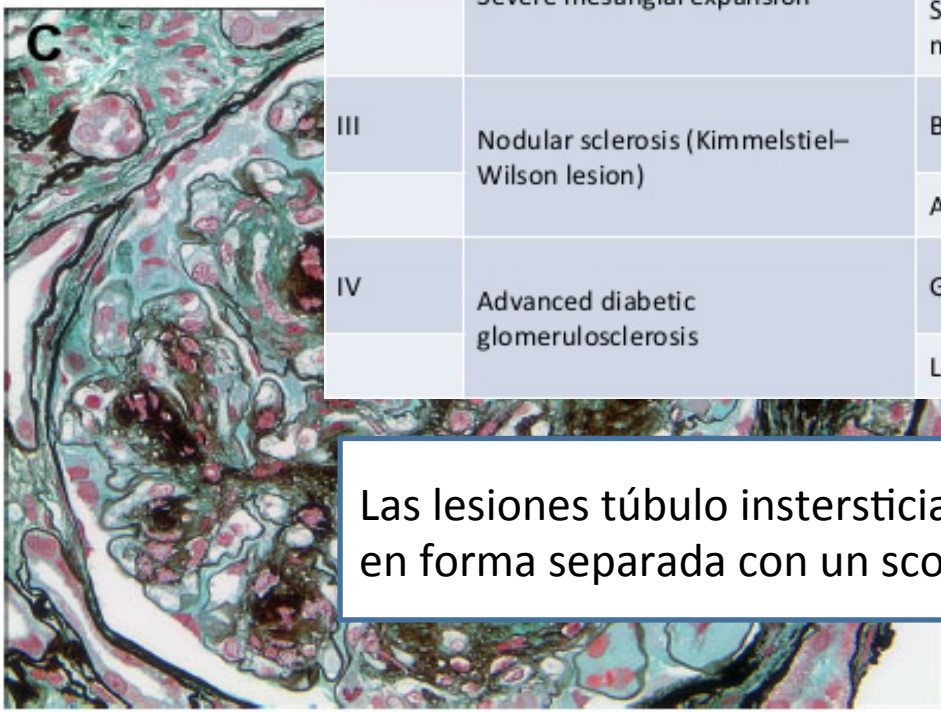
Si el paciente con Dbts presenta perdida de función renal > 1 ml/min/mes , hematuria , enfermedades sistémicas o infecciones por HEP C , B ,HIV o no tiene retinopatía diabética se recomienda la Biopsia renal

Nota : la asociación de la retinopatía diabética con la ND no se relaciona fuertemente con la Dbts 2 o en estadios precoces de la Dbts 2



Clasificación patológica de la Nefropatía Diabética

Class	Description	Inclusion Criteria
I	Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening	Biopsy does not meet any of the criteria mentioned below for class II, III, or IV GBM > 395 nm in female and >430 nm in male individuals 9 years of age and older Podocyte hypertrophy
IIa	Mild mesangial expansion	Biopsy does not meet criteria for class III or IV Mild mesangial expansion in >25% of the observed mesangium
IIb	Severe mesangial expansion	Biopsy does not meet criteria for class III or IV Severe mesangial expansion in >25% of the observed mesangium
III	Nodular sclerosis (Kimmelstiel–Wilson lesion)	Biopsy does not meet criteria for class IV At least one convincing Kimmelstiel–Wilson lesion
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis	Global glomerular sclerosis in >50% of glomeruli Lesions from classes I through III



Las lesiones túbulo intersticiales y las vasculares se clasifican en forma separada con un score de 0-3 y 0-2 respectivamente

Tratamiento

- Control Glucemia
- Control TA
- Bloqueo del SRAA
- Control Colesterol
- Restricción sal
- Disminución ingesta proteica
- Aumento actividad física
- Evitar el tabaco
- Disminución del peso



Control TA :

La disminución de la TA baja la progresión de la ND en Dbts 1 y 2
Sin embargo los valores límites de TA en ND no están claros.

En el ACCORD trial no se encontraron diferencias en complicaciones CV con TA sist de 120 o 140 mmHg

Las KDIGO recomiendan bajar la TA a 130/80 mmHg con microalbuminuria o 140/90 mmHg sin albuminuria

La disminución de la TA en este grupo de pacientes genero eventos adversos tal como alteración de la función renal, hiperkalemia

Bloqueo SRAA

Dbts 1 : el uso de IECA reduce el riesgo de nefropatía .

El uso de Captopril en ptes con proteinura $>0,5\text{mg}/\text{dia}$ y creat $> 1,5 \text{ mg}/\text{dl}$ reduce el riesgo de nefropatía , diálisis y muerte .

En pacientes normotensivos normoalbuminuria , el uso precoz de bloqueo del SRAA no demostró beneficios.

Bloqueo SAAR

Dbts 2 , evaluación de diferentes trials

HOPE ramipril , reducción de nefropatia , stroke y mortalidad

ADVANCE : perindopril e indapamida control Ta por 5 años
reducción mortalidad

IRMA2 : irbersartan reduce la progresión de la nefropatía instalada (overt) o de micoalbuminuria a proteinuria

RENAAL : losartan disminuye la progresion a ERC en un 28%

Doble Bloqueo

ONTARGET trial (telmisartan, ramipril)

VA-NEPHRON- trial (losartan-lisinopril)



requerimiento de diálisis,
hiperkalemia severa
y muerte

AVOID trial (aliskiren , losartan) reduce la albuminuria en Dbts 2 independiente del efecto con la TA .

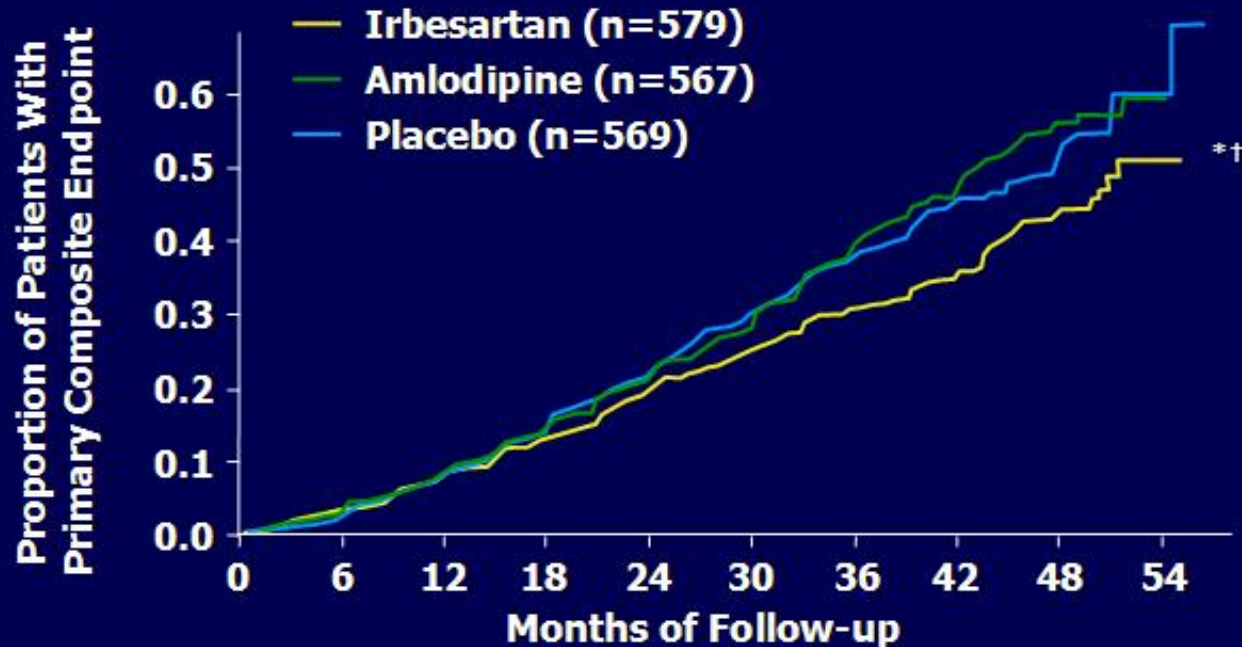
En estudios follow up (ALTITUDE trial) no reduce eventos CV y se asocio con eventos adversos hipotensión, hiperkalemia e insuf renal.

WARNING

EL doble bloque no se recomienda en pacientes con diabetes

Nefropatía diabética: Tratamiento antihipertensivo

IDNT: Renoprotective Effects of Irbesartan in Type 2 Diabetes

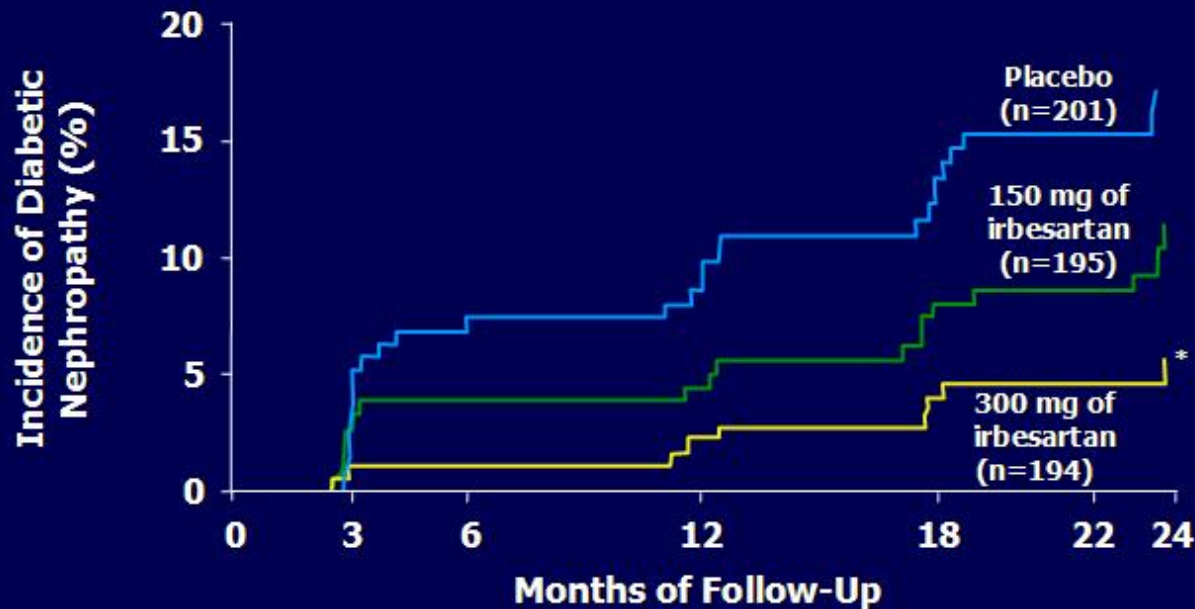


* $P=0.02$ vs placebo; † $P=0.006$ vs amlodipine

Lewis EJ et al. *N Engl J Med.* 2001;345:851-860.

Nefropatía diabética: Tratamiento antihipertensivo

IRMA 2: Renoprotective Effects of Irbesartan in Type 2 Diabetes



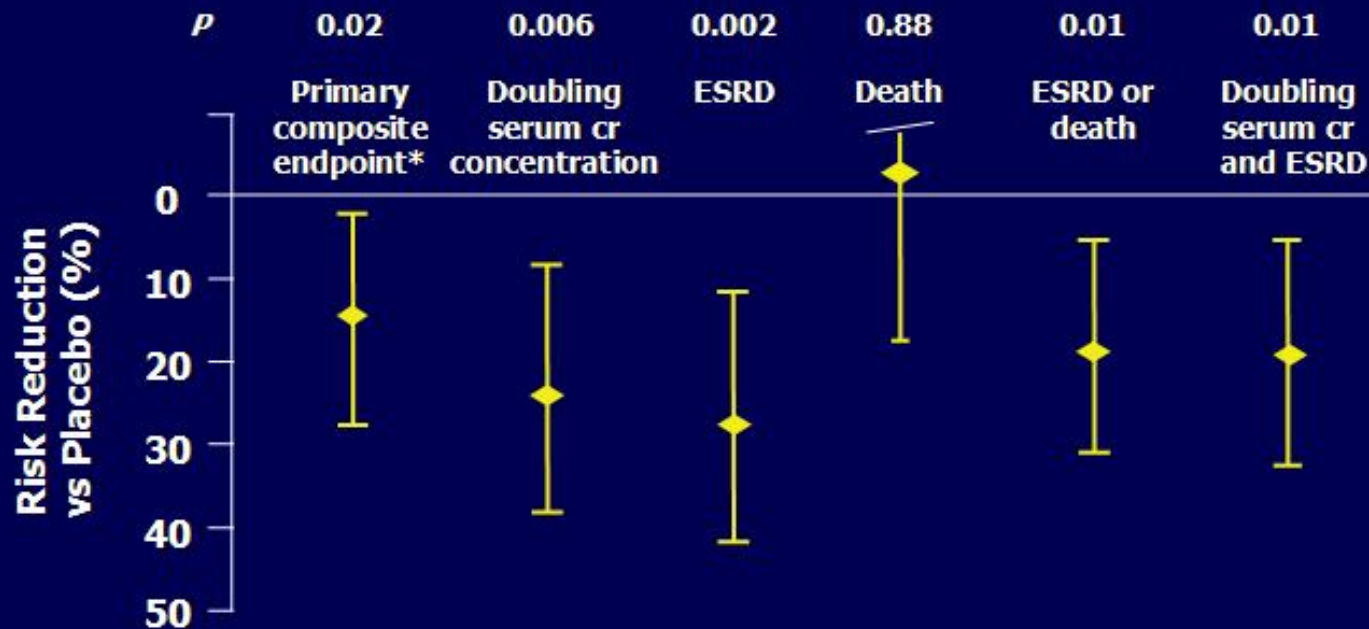
IRMA2=Irbesartan and Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes

* $P < 0.001$ vs placebo

Parving HH et al. *N Engl J Med.* 2001;345:870-878.

Nefropatía diabética: Tratamiento antihipertensivo

RENAAL: Impact of Losartan in Chronic Kidney Disease

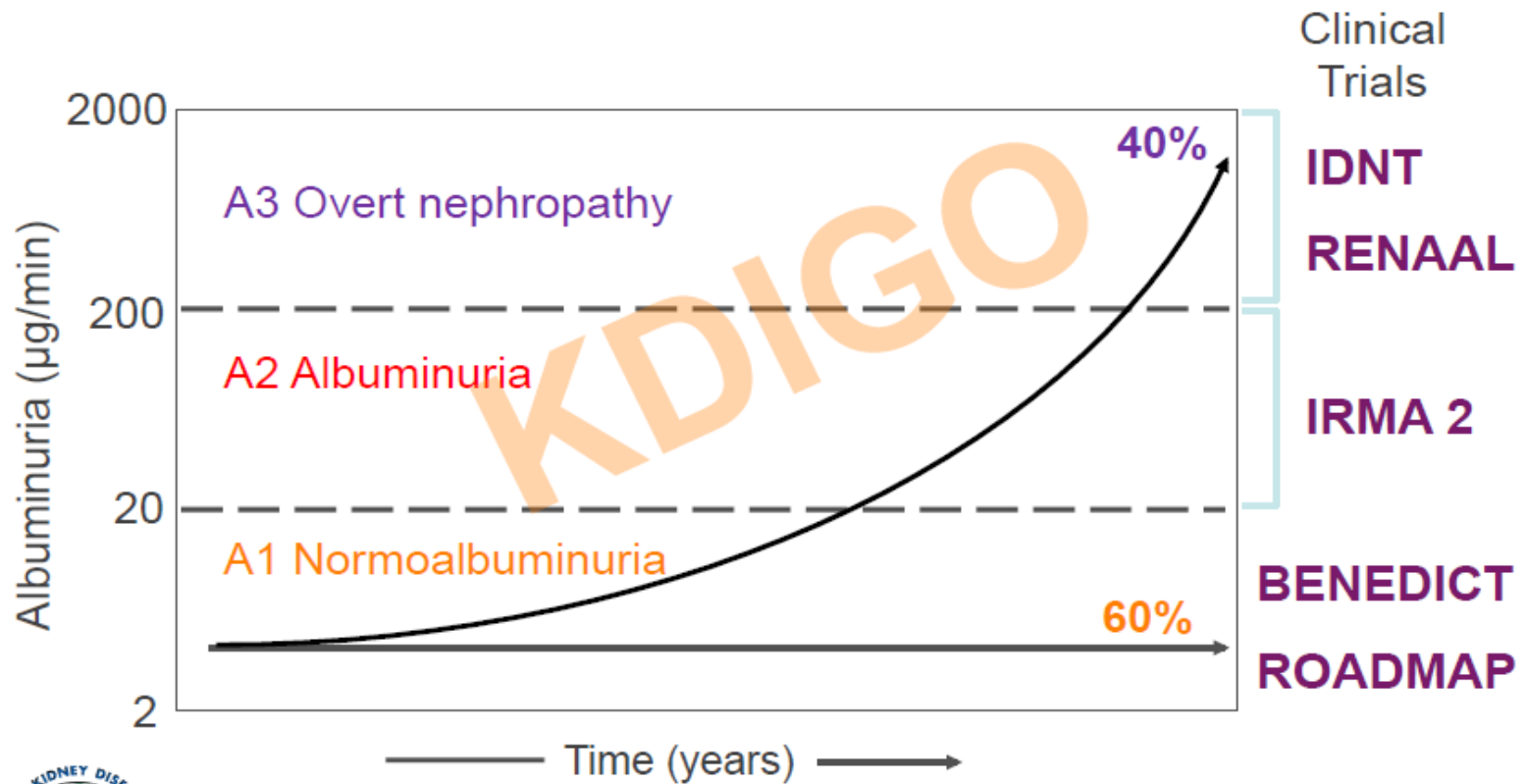


RENAAL=Reduction in Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan

*composite of a doubling of serum creatinine, ESRD, or death

Brenner BM et al. *N Engl J Med.* 2001;345:861-869.

ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers slow progression of kidney disease in hypertensive type 2 diabetics



Control Glucemia

El Control glucémico puede prevenir la hiperfiltración y la microalbuminuria y puede reducir la progresión de la nefropatía con proteinuria . En ND avanzada no se encontró beneficios

Dbts 1 Hba1C del 7% reduce la microalbuminuria en un 40 % y proteinuria en un 54%

Dbts 2 el control de la glucemia con Hba1C 7% vs 7.9% (UKPDS) se evidencio una disminución de alteraciones micro y macrovasculares

Los Trials ACCORD, ADVANCE ,VADT con un control estricto glucémico Hba1C (<6-6.5%) no mostro beneficios y se evidencio complicaciones macrovasculares principalmente en personas mayores.

KDIGO 2012 recomendación

HbA1C de 7% para disminuir la progresión de las complicaciones microvasculares

Y una HbA1C >7% es aceptable en ptes con múltiples comorbilidades, baja expectativa de vida o riesgo de hipoglucemias



Nefropatía diabética: Selección del antidiabético

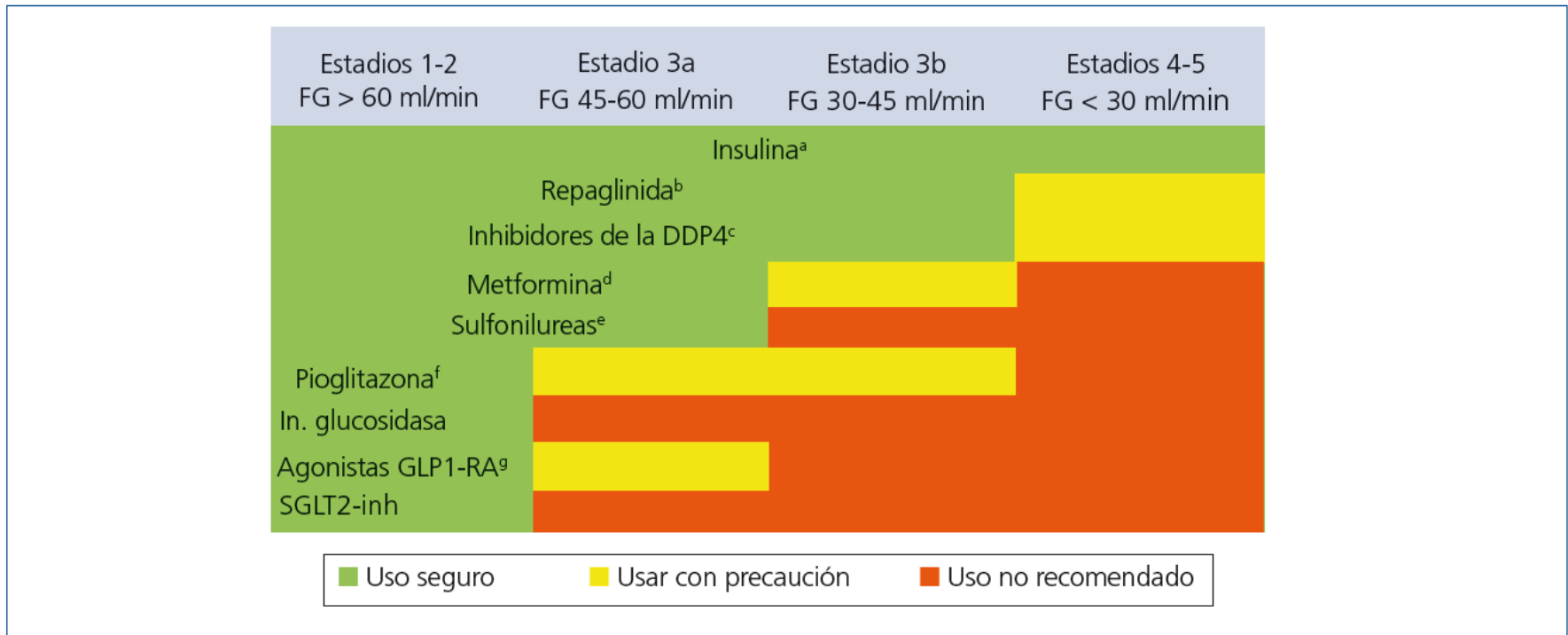
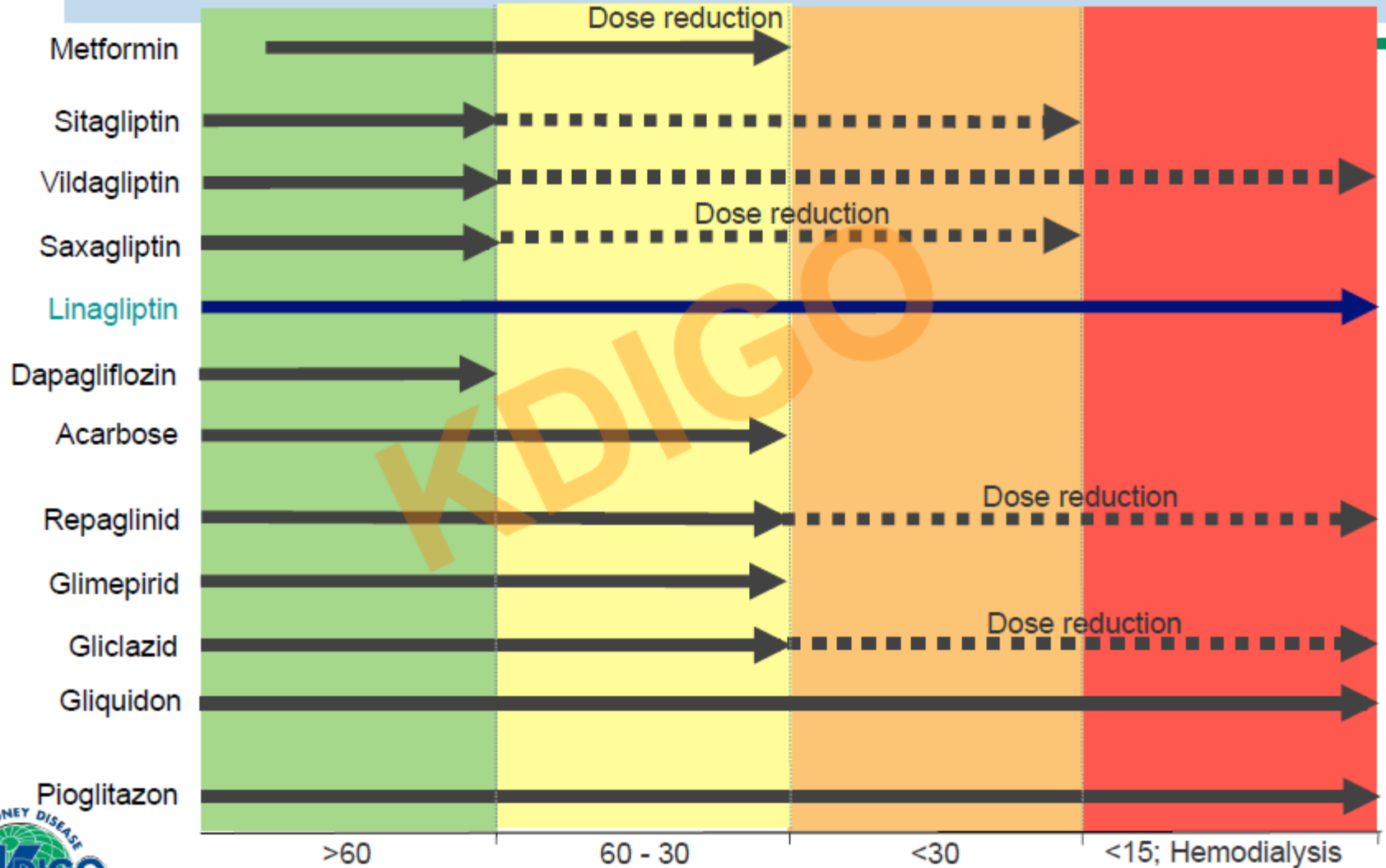


Figura 2. Indicación de fármacos antidiabéticos según el grado de insuficiencia renal.

Oral Antidiabetics and Kidney Function



KDIGO



The use of Metformin

A Cochrane review (347 trials & cohort studies) found no cases of lactic acidosis; half of the studies included CKD patients.

Metformin use should be re-evaluated when $\text{GFR} < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (max 1000 mg) and stopped when $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$

The major precipitating factor is an abrupt loss of tubular secretion. Such a loss does not occur in stable CKD, but in AKI or rapid volume depletion associated with an intercurrent illness.

Patients with CKD should be alerted to withhold metformin if they experience intercurrent illness that could lead to rapid volume depletion.

Salpeter et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD002967
KDIGO: Kidney International 2014



Nefropatía diabética: Selección del antidiabético

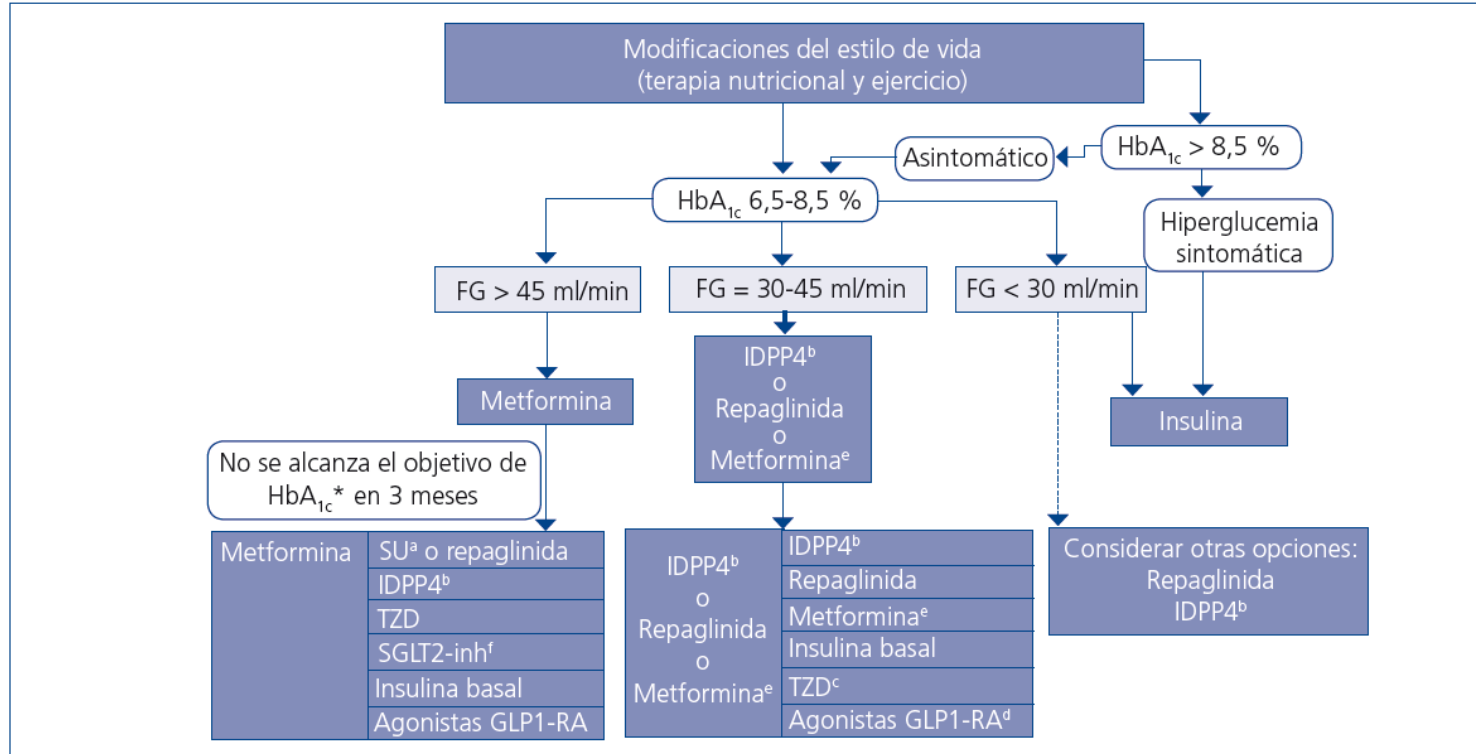


Figura 3. Algoritmo terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica.

FG: filtrado glomerular; GLP1-RA: *glucagon-like peptide-1 receptor agonists* («agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón»); HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; SGLT2-inh: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas.

^a Evitar glibenclamida. Usar gliclazida, glipizida o gliquidona. Usar glimepirida solo si el FG es > 60 ml/min. ^b Ajustar dosis, salvo linagliptina. ^c Vigilar retención hidrosalina. ^d Exenatida y lixisenatida: ajustar dosis. ^e Metformina: no recomendable en general; usar solo a mitad de dosis y monitorizando función renal. ^f No recomendados si FG < 60 ml/min.

Nefropatía diabética: Selección del antidiabético

Precauciones con los medicamentos y la ERC (1 de 2)

Medicación	Precaución
Sulfonilureas	Se eliminan a través de los riñones; podrían provocar una hipoglucemia prolongada
Metformina	Riesgo de acidosis láctica incluso con trastornos leves del riñón
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	Podrían generar daños debidos a la acumulación de los efectos de las dosis y causar lesiones hepáticas
Insulina	Se prolonga la vida media y, por lo tanto, aumenta el riesgo de hipoglucemia

(Cavanaugh, 2007)

(Asociación Canadiense de Diabetes, 2008)

Nefropatía diabética: Selección del antidiabético

Precauciones con los medicamentos y la ERC (2 de 2)

Medicación	Precaución
Meglitinidas	~10 % se excreta por el riñón, así que probablemente resulten seguras
TZDs	Metabolismo hepático, por lo tanto seguras, pero su uso debería limitarse debido a la retención de fluidos
Análogos del GLP-1	Exenatida, excretada por vía renal, por lo tanto contraindicada en la ERT
Liraglutida	No hay excreción renal, así que probablemente sean seguras, pero no permitidas cuando la TFGe <60
Inhibidores DPP-IV	El 80 % se excreta por el riñón (reducción de dosis con ERC) vildagliptina: metabolismo hepático, probablemente seguras (pero tampoco permitidas cuando la TFGe <60)

Estrategias terapéuticas en la Nefropatía Diabética

