

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Enfermedad renal diabética: puesta al día

Update on diabetic kidney disease

Rico Fontalvo, Jorge^{1,2}; Vázquez Jiménez, Lourdes Carolina^{3,7}; Rodríguez Yáñez, Tomás⁴; Daza Arnedo, Rodrigo²; Raad Sarabia, María⁵; Montejo Hernández, Juan Diego²; Lopera Vargas, Mauricio²; Jiménez Quintero, Javier⁶

¹Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia.

²Asociación Colombiana de Nefrología e HTA, Comité de Riñón, diabetes y metabolismo. Barranquilla, Colombia.

³Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Nefrología. Asunción, Paraguay.

⁴Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

⁵Universidad del Sinú. Cartagena, Colombia.

⁶Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

⁷Sociedad Paraguaya de Nefrología. Asunción, Paraguay.

Como referenciar éste artículo | How to reference this article:

Rico Fontalvo J, Vázquez Jiménez LC, Rodríguez Yáñez T, Daza Arnedo R, Raad Sarabia M, Montejo Hernández JD. Enfermedad renal diabética: puesta al día. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)*, Diciembre - 2022; 55(3): 86-98

RESUMEN

Introducción: La Diabetes Mellitus es una enfermedad inflamatoria sistémica de alta prevalencia e incidencia a nivel mundial. Dentro de las complicaciones crónicas, la enfermedad renal diabética es una de las más frecuentes y que marca el pronóstico. **Objetivos:** El objetivo de este artículo es hacer una revisión actualizada de la enfermedad renal diabética, a la luz de los cambios en los paradigmas que se han generado en los últimos años con respecto a sus nuevas definiciones, el papel de la inflamación en su desarrollo, la gestión del riesgo cardiovascular y los nuevos tratamientos. La enfermedad renal diabética puede presentarse en aproximadamente el 30-40% de la población con diabetes mellitus tipo 1 o 2 alrededor del mundo. En la patogénesis y progresión de esta condición se distinguen tres ejes fundamentales el hemodinámico, metabólico e inflamatorio. Es importante siempre hacer gestión del riesgo cardiovascular. El diagnóstico se debe hacer con el cálculo de la tasa de filtrado glomerular y la relación albuminuria / creatinuria en muestra ocasional. Los objetivos en el tratamiento deben ser: el control metabólico, reducir o entretener la progresión de la enfermedad renal y disminuir los desenlaces cardiovasculares. **Conclusión:** El tratamiento de la ERD debe ser holístico, desde intervenciones no farmacológicas, como la modificación de los estilos de vida, hasta los nuevos medicamentos como el uso de inhibidores SGLT-2, Agonistas del receptor GLP-1 y el uso antagonista selectivos del receptor mineralocorticoide como finerenone. El futuro es promisorio.

Palabras Clave: Diabetes, Enfermedad renal, Riesgo cardiovascular, Tasa filtrado glomerular, Guías Holístico.

Autor correspondiente: Dr. Jorge Rico Fontalvo. Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia. E-mail: jorgericof@yahoo.com

Fecha de recepción el 04 de octubre del 2022; aceptado el 18 de octubre del 2022.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a systemic inflammatory disease of high prevalence and incidence worldwide. Among the chronic complications, diabetic kidney disease is one of the most frequent and determines the prognosis. **Objectives:** The objective of this article is to make an updated review of diabetic kidney disease, in light of the changes in the paradigms that have been generated in recent years concerning to the new definitions, the role of inflammation-causing disease, cardiovascular risk management, and the new treatments. Diabetic kidney disease can present in approximately 30-50% of the population with diabetes mellitus type 1 or 2 around the world. In the pathogenesis and progression of this condition, three fundamental axes are distinguished: the hemodynamic, the metabolic, and the inflammatory. It is important to manage cardiovascular risk. The diagnosis must be made by calculating the glomerular filtration rate and the albuminuria/creatinuria ratio in a random urine sample. The objectives of the treatment should be: metabolic control, reduce or slow the progression of kidney disease and improve cardiovascular outcomes. **Conclusion:** The treatment of diabetic kidney disease should be holistic, from non-pharmacological interventions, such as lifestyle changes, to new medications such as the use of SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and the use of selective mineralocorticoid receptor antagonists such as finerenone. The future is promising.

Keywords: Diabetes, kidney disease, cardiovascular risk, glomerular filtration rate, guides, holistic.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal diabética (ERD) puede presentarse en aproximadamente el 30-50% de la población con diabetes mellitus tipo 1 o 2 alrededor del mundo (1). Esta condición es influenciada por factores genéticos, ambientales, así como por cambios microvasculares y macrovasculares, incluidos cambios hemodinámicos, inflamatorios y fibrosis en los glomérulos e intersticio renal (2).

En consecuencia, esta entidad se presenta en pacientes con DM y compromiso de la función renal y puede ser explicada por varias causas (3,4). El término Nefropatía diabética (ND), se utiliza exclusivamente para señalar las lesiones renales originadas por lesión microangiopática o de los pequeños vasos. Por lo tanto, la ND es una complicación exclusiva de la DM, en la que se afecta la microcirculación renal desencadenando una serie de alteraciones funcionales y estructurales principalmente a nivel glomerular y que requiere confirmación con biopsia renal (3,5,6). El cuadro clínico de la ND se caracteriza por proteinuria persistente, hipertensión arterial y deterioro progresivo de la función renal. Hoy en día, el

término más usado es el de ERD, por lo que es una definición más general que abarca los pacientes diabéticos que tengan compromiso renal y que puede asociarse a otras condiciones como obesidad, dislipidemia, hipertensión y que no requiere tener hallazgos histológicos para hacer diagnóstico.

EPIDEMIOLOGÍA Y DEFINICIONES

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más frecuentes y por ende una de las emergencias sanitarias mundiales de más rápido crecimiento en las últimas décadas. Según datos recientes de la Federación internacional de diabetes (FID) para el año 2021 la prevalencia global de DM en adultos entre los 20 y 79 años fue 537 millones (10.5% de la población) y se prevé que esta cifra alcance los 643 millones para el año 2030 (7). Por otro lado, habitualmente se presenta un retraso de 4 a 7 años entre el inicio de la enfermedad (DM) y su diagnóstico.

Una de las complicaciones crónicas más frecuentes que presentan los pacientes diabéticos es la enfermedad renal diabética (ERD), una patología cuya incidencia se

ha duplicado en la última década debido principalmente al incremento concomitante de los pacientes con diabetes mellitus (3). Se estima que aproximadamente el 30% al 50% de los adultos con DM2 tienen compromiso renal desde el momento del diagnóstico, siendo este un marcador de pronóstico y calidad de vida (3).

Por otro lado, la DM es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) y la principal causa de ingreso a diálisis. Datos recientes, sugieren que 843 millones de personas a nivel mundial presentan ERC con un incremento en la mortalidad, siendo más prevalentes en los pacientes con DM, HTA, ancianos y mujeres (8).

Tradicionalmente se ha referido el compromiso renal por diabetes con el término de “nefropatía diabética”, sin embargo, esta connotación implica hallazgos histológicos estructurales en biopsia renal, como el engrosamiento de la membrana basal glomerular, expansión difusa de la matriz mesangial y los clásicos nódulos de Kimmelstiel-Wilson, signos patognomónicos de esta entidad (2,6). La expresión clínica de la nefropatía diabética está dada por proteinuria, hipertensión arterial (HTA) y una reducción progresiva en la función renal (9).

Sin embargo, hoy en día, está más aceptado usar el término de enfermedad renal diabética (ERD) para referirse al síndrome de compromiso renal en el paciente con DM, cuyo diagnóstico es clínico y se caracteriza por la presencia de albuminuria y/o disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 60 mL/min/1.73m², en ausencia de signos o síntomas de otra causa de ERC (6). La definición de ERD incluye dos grandes fenotipos, el fenotipo clásico o albuminúrico y el fenotipo no clásico, del cual hay varios patrones (3). Actualmente, se mencionan que hay descritos tres principales fenotipos no clásicos (3). Esto se discutirá en mayor detalle en relación con la historia natural de la enfermedad más adelante en este documento.

FISIOPATOLOGÍA, HISTORIA NATURAL Y FENOTIPOS.

En la patogénesis y progresión de esta condición se distinguen tres ejes fundamentales el hemodinámico, metabólico e inflamatorio, este último con importancia y evidencia creciente. El compromiso renal es multifactorial involucrando distintos procesos estructurales, fisiológicos, hemodinámicos e inflamatorios que contribuyen a la reducción progresiva en la tasa de filtrado glomerular (TFG) (10). En primera instancia, los cambios por hiperfiltración glomerular conducen al desarrollo y aparición de ERD (9). La hiperglicemia se relaciona con liberación de mediadores vasoactivos, con dilatación secundaria de las arteriolas aferentes (4). Dentro de estos mediadores se encuentra el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), glucagón, óxido nítrico (NO), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y prostaglandinas (9).

Por otro lado, se producen alteraciones en la función tubular renal en etapas tempranas de la diabetes mellitus, relacionado con el grado de control glicémico (9). Debido a la alta carga filtrada de glucosa, se incrementa la reabsorción tubular de sodio y glucosa por regulación al alza del cotransportador de glucosa sodio 2 (SGLT2) en el túbulo proximal (11). Este fenómeno conlleva a una disminución en la concentración del sodio en el fluido tubular distal lo cual altera el balance tubuloglomerular cuya consecuencia es la dilatación de la arteriola aferente con aumento de las presiones intraglomerulares y por ende un estado de hiperfiltración (11). Esto representa un mecanismo paralelo a los descritos clásicamente derivado de la disregulación en el tono vascular de los capilares glomerulares.

Dentro de la comprensión de la patogenia de la ERD, los trabajos de Hostetter han permitido comprender la interacción entre los disturbios hemodinámicos y metabólicos. En estas publicaciones se corroboró que la hiperglicemia altera los mecanismos de

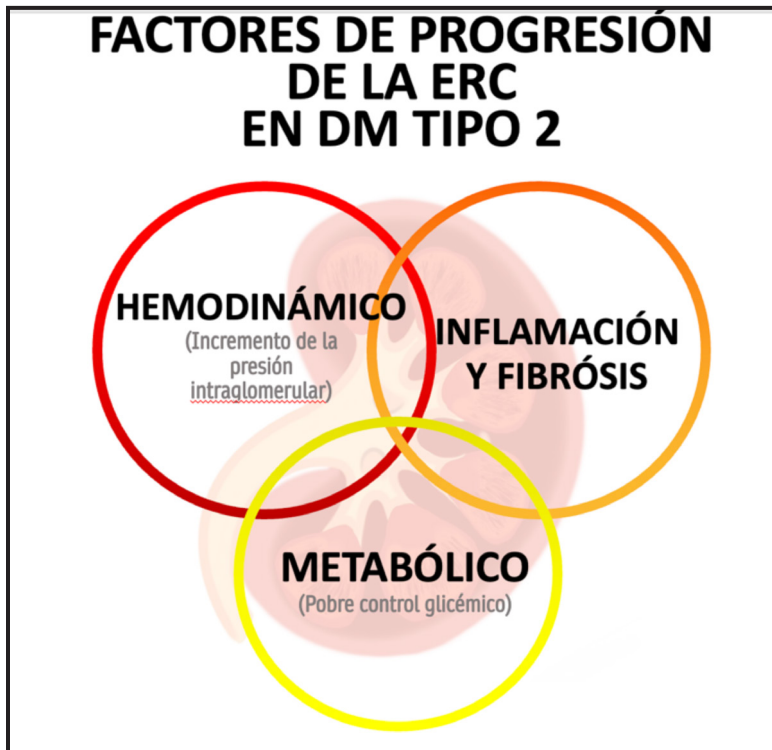


Figura 1. Ejes involucrados en la progresión del compromiso renal en el paciente dm2 (4).

autorregulación de los capilares glomerulares, produciendo una reducción secundaria en el tono arterial de las arteriolas glomerulares aferentes y en menor medida la eferente (11). Esta disregulación del tono vascular lleva a hipertensión glomerular y aumento inicial del filtrado glomerular, esto contribuye al daño en la estructura renal propio de la diabetes mellitus tipo 2 (12).

Adicionalmente, el incremento en la producción de angiotensina 2 mediado por hiperglicemia y con activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), juegan un papel adicional en la disregulación presente en los capilares glomerulares (11). Estos serían algunos de los mecanismos hemodinámicos fundamentales.

La exposición a la hiperglicemia crónica, presente en el curso de la diabetes mellitus, conlleva al aumento de la absorción y oxidación de ésta por parte de la célula, interfiriendo en el metabolismo energético mitocondrial (11). Los donantes de electrones impulsan un aumento desproporcionado en el gradiente de

voltaje de la membrana mitocondrial que da como resultado la inhibición de la cadena de transporte de electrones a nivel del complejo III y el aumento de la síntesis de superóxido y especies reactivas de oxígeno (11).

En consecuencia, esta producción incrementada de radicales libres y especies reactivas de oxígeno lleva a la inhibición en la actividad de la enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), enzima clave en la glicolisis (13). Esta inhibición de la glicolisis activa las vías metabólicas involucradas en la patogénesis de la ERD; estas incluyen la vía de la hexosamina, la vía implicada en la síntesis de productos finales de la glicación avanzada (AGE), la vía del sorbitol y la activación de proteína quinasa-C (11).

Dentro de los factores involucrados en los disturbios metabólicos propios de la diabetes mellitus y que llevan a la ERD se distinguen angiotensina (ANG) 2, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), angiopoyetina (ANGPT) 2, y factor de crecimiento

transformante (TGF) $\beta 1$ (11). La participación y contribución de las ROS en la patogenia de la ERD se ha cuestionado, con resultados variables, sigue siendo un punto de interés en investigación, sin lograr establecer claramente su participación (4). Recientemente se ha incluido la participación paralela del metabolismo lípido y la contribución de la lipotoxicidad dentro del desarrollo de esta enfermedad, partiendo que los lípidos son elementos centrales dentro la progresión de la enfermedad renal (11).

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo y progresión de la ERD son complejos e incluyen diferentes vías presentes desde muchos antes del diagnóstico clínico de la enfermedad. Los procesos que llevan a estimulación de la inflamación y la fibrosis son el producto de la intervención de alteraciones metabólicas, hiperfiltración glomerular, estrés oxidativo y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), así como la activación de la inmunidad innata con el desarrollo secundario de inflamación y fibrosis (14). No obstante, se consideraba una enfermedad glomerular no inflamatoria, señalándose como una enfermedad inducida primariamente por cambios metabólicos y hemodinámicos, situación que se replantea a la luz de la evidencia reciente de la inflamación como tercer pilar del desarrollo de la enfermedad (4,15).

Los estudios de secuenciación de ARN del núcleo de células renales tomadas de biopsias de paciente con diabetes mellitus tipo 2, respaldan la activación de vías de señalización involucradas en la inflamación (14,16). Por otro lado, el estudio del riñón diabético muestra un aumento en la presencia de células inflamatorias, leucocitos en un orden de 7 a 8 veces con relación al riñón de sujetos sanos. Predominando algunas subpoblaciones de interés como monocitos, células B y células plasmáticas (14). La progresión en el conocimiento de la fisiopatología de la ERD orienta nuevos blancos terapéuticos e implicaciones en el manejo de esta enfermedad.

La historia natural de la ERD en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no difiere de la población de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sin embargo, existen algunos aspectos a considerar. A diferencia del curso clínico de la diabetes mellitus tipo 1, el momento exacto de diagnóstico de la DM tipo 2 es difícil de determinar, incluso se encuentran pacientes que debutan con proteinuria y al realizarse biopsia renal, ya tienen hallazgos histopatológicos conclusivos de nefropatía diabética, antes de establecerse un diagnóstico de DM tipo 2.

A pesar de que el fenotipo clásico de la ERD sigue siendo el más frecuente, la evidencia actual sugiere que los fenotipos no clásicos se están volviendo comunes. Aproximadamente del 20% al 40% de la ERD pertenecen a fenotipos no clásicos, por encima de los datos informados de estudios comentados previamente (17). Además, los estudios de cohortes han sugerido que los desenlaces renales y cardiovasculares pueden variar entre los diferentes fenotipos de ERD. Por lo tanto, es necesario clasificar y abordar a los pacientes con ERD de acuerdo con el fenotipo (17).

RIESGO CARDIOVASCULAR

La existencia de diabetes aumenta dos a cuatro veces el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, constituyéndose en la principal causa de mortalidad entre los pacientes con diabetes, especialmente en aquellos con DM2 (18).

Aproximadamente dos terceras partes de todas las muertes en pacientes con DM son atribuibles a enfermedad cardiovascular, específicamente enfermedad coronaria isquémica y falla cardíaca (19). Diferentes guías de manejo han propuesto estrategias de clasificación del riesgo cardiovascular en pacientes con DM tipo 2, pero en algunas ocasiones no resulta sencillo aplicarlos a la práctica clínica diaria (5,6).

Algunas propuestas de manejo del riesgo cardiovascular en el paciente diabético, se proponen 4

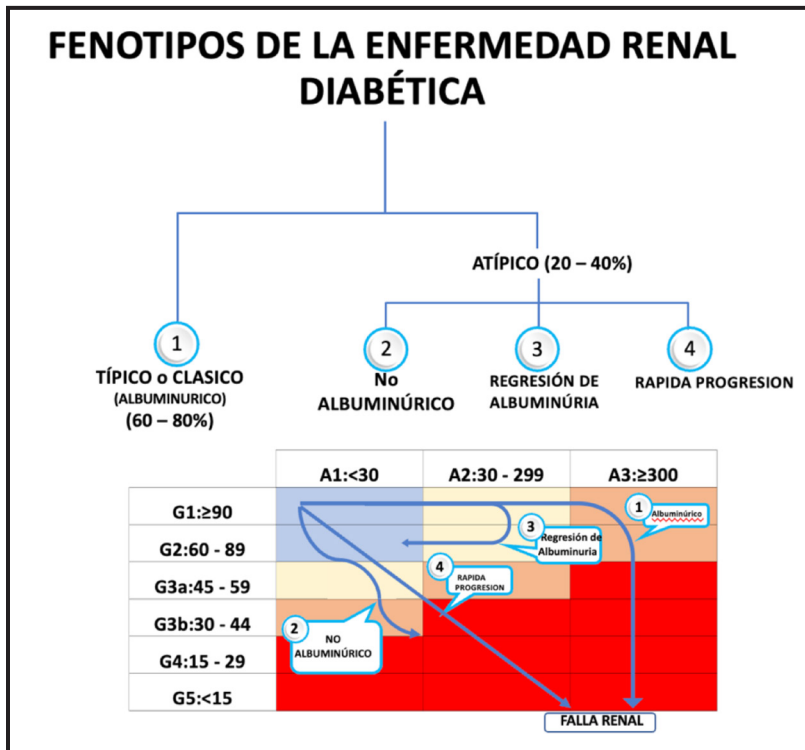


Figura 2. FENOTIPOS EN LA ERD, adaptación guías KDIGO 2020 (41).

grupos de riesgo cardiovascular. En general, podemos decir que no existen pacientes diabéticos de bajo riesgo cardiovascular (6). La gran mayoría de pacientes diabéticos están ubicados en la categoría de alto riesgo. Así mismo cuando el paciente diabético tiene compromiso renal, la gran mayoría también son de categoría alta o muy alto riesgo (6).

Algunas propuestas de manejo del riesgo cardio renal en el paciente diabético, se proponen 4 grupos de riesgo cardiovascular. En general, podemos decir que no existen pacientes diabéticos de bajo riesgo cardiovascular (6). La gran mayoría de pacientes diabéticos están ubicados en la categoría de alto riesgo. Así mismo cuando el paciente diabético tiene compromiso renal, la gran mayoría también son de categoría alta o muy alto riesgo (6).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ERD se fundamenta en los hallazgos clínicos (20). En primera instancia se debe establecer la presencia de diabetes mellitus, y segundo, demostrar la

presencia de enfermedad renal definida por la presencia de albuminuria y/o disminución en tasa de filtrado glomerular (TFG) (21). Tradicionalmente se puede definir por la tasa de excreción urinaria de albúmina en 24 horas; no obstante, la albuminuria puede ser analizada con la tasa albúmina/creatinina en orina al azar (21). En general, la medición de la albuminuria se relaciona con la concentración de creatinina a través del índice albúmina/creatinina urinaria, que establece un criterio de diferenciación de la cantidad de albúmina: valores entre 30 y 300mg/g (conocidos anteriormente como microalbuminuria) y valores mayores de 300mg/g (22). La historia natural de la ND, desde los estudios de Mogensen y colaboradores, clásicamente se han establecido en 5 etapas, sobre esta base, la detección y el diagnóstico de la ND continúa basándose en la evaluación de la albuminuria (23,24).

Las guías internacionales de manejo de diabetes mellitus, recomiendan realizar pruebas de detección de ERD, en todas las personas con DM tipo 2 mediante medición

de función renal y albuminuria al momento del diagnóstico y anualmente a partir de entonces. Por otro lado, en el caso de DM tipo 1, se inicia la pesquisa a partir de los 5 años de diagnóstico (6,25). No obstante, en pacientes con DM tipo 1, se puede detectar presencia de albuminuria antes de los 5 años de diagnóstico en el 18% de los pacientes, por lo cual debería hacerse cribado desde el año de diagnóstico (26). Los pacientes con micro y macroalbuminuria deben ser evaluados respecto a la presencia de comorbilidades, especialmente retinopatía y enfermedad macrovascular (24).

En pacientes con DM, la caída de TFG por debajo de 60 mL/min/1.73 m² y/o la existencia de albuminuria (Cociente albúmina/creatinina en orina > 30 mg/g) en dos determinaciones con al menos 3 meses de diferencia es suficiente para establecer el diagnóstico de nefropatía diabética (20). Este concepto tiene una baja especificidad y una amplia variedad de lesiones histológicas, podrían explicar estos cambios, sin estar relacionadas con la DM.

El diagnóstico de ERD es clínico y se fundamenta en dos aspectos básicos: la disminución de la función renal, reducción de la TFG y la presencia de albuminuria. De estos el parámetro más frecuente es la presencia de albuminuria persistente. La ecografía renal no hace parte del diagnóstico de ERD de manera rutinaria.

La fisiopatología de la ERD es multifactorial, con varios factores fisiopatológicos involucrados en el inicio y la progresión de la enfermedad. Los estudios han demostrado que los factores genéticos contribuyen al desarrollo de la ND, pero a menudo interactúan con múltiples factores exógenos que conducen a un patrón de heredabilidad débil (27). Esto ha generado un escenario complejo en la búsqueda de optimizar las intervenciones en pacientes con ERD, principalmente el diagnóstico en las etapas tempranas y la clasificación apropiada de la ERD se ha vuelto en la actualidad un reto para la estructuración de estrategias diagnósticas y los análisis derivados de la química clínica (22). Por ello, en aras de alcanzar un enfoque basado en la medicina de precisión, distintos grupos han

propuestos marcadores para la detección de ERD en sus distintas etapas. Estos incluyen marcadores diagnósticos como Col4A3, BMP7, COLEC11, DDR1, GABRR1, ELMO1 entre otros derivados de estudios genéticos; marcadores pronósticos TNFR1/TNFR2, KIM-1 y CKD273 score (27). Por último, se deben señalar los marcadores de respuesta a intervención terapéutica que acompañados de la fenotificación de los pacientes con ERD abrirán una nueva era en las intervenciones terapéuticas de esta compleja enfermedad polimorfismo de la ECA, NT-proBNP y PRE score (27).

Con relación a la biopsia renal puede no ser necesaria para el diagnóstico en casos típicos de ERD, esta estaría indicada en situaciones con curso clínico y características atípicas, que sugieren o cuestionan el diagnóstico de ERD. Estas características incluyen diabetes de corta duración, ausencia de retinopatía diabética, especialmente en diabetes mellitus tipo 1, sedimento urinario activo ejemplo: hematuria, cilindros hemáticos), síndrome nefrótico de inicio súbito o albuminuria rápidamente progresiva o reducción de TFG, así como signos y síntomas de otras enfermedades (6).

TRATAMIENTO

El conocimiento de la fisiopatología e historia natural de la ERD ha permitido reestructurar su tratamiento hacia unos ejes específicos, que incluyen: el control metabólico, reducir o enlentecer la progresión de la enfermedad renal y disminuir los desenlaces cardiovasculares (6). Muchos avances se han tenido en el abordaje y tratamiento de la ERD en los últimos años, pasamos de un enfoque netamente glucocéntrico a un enfoque holístico basado en la búsqueda y control de diferentes factores de riesgo (hiperglicemia, presión arterial, lípidos, sobrepeso, tabaquismo entre otros) y pasamos de tener medicamentos antidiabéticos que sólo buscaban un mayor control glicémico (HbA1c) a medicamentos “modificadores” de diabetes que han logrado tener impacto en el control glicémico, en otros factores de riesgo (peso, disminución de incidencia de hipoglucemias) y en los desenlaces más temidos del paciente

con DM tipo 2 (desenlaces cardiovasculares y microvasculares renales) (5).

Los fármacos más antiguos y con amplio sustento en la evidencia empleados en el tratamiento de la ERD son inhibidores del RAA. En este sentido, diferentes ECA con alto rigor metodológico han demostrado sus efectos benéficos (28). Uno de los ECA iniciales, conducido por Lewis y colaboradores, en 1993, un ensayo clínico aleatorizado, controlado comparó los efectos del empleo de captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en pacientes con diabetes insulinoquiriente comparado con placebo, 202 pacientes se incluyeron (29). Encontró que el captopril protege contra el deterioro de la función renal en pacientes con ND insulino dependientes, efectos que iban más allá del control de la presión arterial (29). Por otro lado, los antagonistas del receptor de la angiotensina II (BRAs), han demostrado beneficios en mejoría de resultados renales, incluyendo trabajos como el estudio RENAAL con losartán e IDNT con Irbesartán (30,31).

Los resultados anteriores han fundamentado uno de los pilares en el tratamiento de la ERD, el control de la presión arterial. La presión arterial (PA) en el capilar glomerular es un factor de impacto en la incidencia y progresión de la ERD, el estricto control de las cifras de PA disminuye el grado de albuminuria, retarda la progresión de la ERC y disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares (6). En la fisiopatología de la ERD se ha documentado el papel protagónico del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAs), de allí que el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECAs) o los bloqueadores del receptor de angiotensina (BRAs) se hayan convertido desde finales del siglo XX en una piedra angular del tratamiento de pacientes con ERD, especialmente del fenotipo proteinúrico (32,33). Los beneficios de los bloqueadores del RAAs son independientes de su potencial antihipertensivo, sin embargo, siempre se debe intentar utilizar la máxima dosis tolerada por el paciente y se debe evitar el uso combinado de IECAs y BRAs ya que este doble bloqueo ha mostrado un incremento en la incidencia de hiperkalemia, hipotensión y lesión renal aguda (32,34). La meta de

presión arterial puede ser menor a 140/90, sin embargo, se sugiere lograr una meta menor a 130/80 en los pacientes con albuminuria, enfermedad cardiovascular establecida o muy alto riesgo cardiovascular (6).

Los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) tienen efectos antihipertensivos suprimiendo la actividad de la aldosterona, producto final de la activación del RAA, situación que se ha relacionado con reducción de la proteinuria (28). Actualmente tenemos disponible tres medicamentos: ARM esteroideos (espironolactona y eplerenone) y un ARM no esteroideo selectivo (finerenona) (35). Los ARM bloquean directamente el receptor inactivando la acción de la aldosterona y otros ligandos como (cortisol, estrés oxidativo, RAC 1, hiperglucemia) e impidiendo la respuesta genómica y no genómica de la interacción con el receptor, disminuyendo así el grado de inflamación y remodelación en el corazón y riñón (35). El metanálisis de Hou y colaboradores, encontró que la espironolactona se asoció a reducción de albuminuria, inflamación y fibrosis en pacientes con ERC (36). También, existen datos favorables con el uso de eplerenona en reducción de albuminuria en pacientes con hipertensión arterial crónica (37). No obstante, existen restricciones con el uso de estos medicamentos en pacientes con ERC y sus potenciales eventos adversos como la hiperpotasemia, lo cual limitaría el empleo de esta medicación (28). Por ello el desarrollo de nuevos ARM no esteroideos, más selectivos para el receptor mineralocorticoide como finerenona, con potentes efectos antiinflamatorios y antifibróticos, son prometedores. En los estudios Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes (FIDELIO DKD) y Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes (FIGARO DKD), han demostrado reducción en la progresión de ERC y eventos cardiovasculares (38,39).

Finerenona estaría indicado en pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de DM tipo 2 y ERD fenotipo albuminúrico clasificados de alto o muy alto riesgo cardiovascular en quienes, a pesar del uso a

dosis máxima tolerable del IECA/ARAI no se logra controlar la albuminuria (35). Para el uso de finerenona hay que tener en cuenta la TFG y los niveles de potasio sérico. Se recomienda su uso con TFG mayores de 25 cc /min y con niveles de K sérico menores de 5 meq/l (35).

En cuanto a los medicamentos antidiabéticos, en el año 2008 la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos dio unas directrices a la industria farmacéutica sobre la necesidad de evaluar el riesgo cardiovascular de los nuevos antidiabéticos en sus estudios de investigación, esto llevó a realizar estudios con inhibidores dipeptil peptidasa (DPP-4i), nuevas insulinas, inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1) desde una óptica de seguridad cardiovascular (40). Algunos de estos estudios realizados con iSGLT-2 y aGLP-1 mostraron unos resultados que han cambiado las guías de manejo de DM2 en el mundo (6).

A pesar de todos los avances en el tratamiento con antidiabéticos la metformina sigue siendo un medicamento de primera línea de manejo, se recomienda su uso en pacientes con TFGe mayor a 30 ml/minuto, no utilizar o discontinuar su uso en pacientes con TFGe menor a 30 ml/minuto o en pacientes hospitalizados con condición de hipotensión, deshidratación o que vayan a ser llevados a estudios con medio de contraste; para pacientes con TFGe menor a 45 ml/minuto se debe ajustar la dosis de la misma (50% aproximadamente), así mismo es importante monitorear los niveles de vitamina B12 en pacientes que lleven usando metformina por más de 3 años (6,41).

El SGLT2 es un cotransportador, que se encarga de transportar sodio y glucosa en una proporción de 1:1 empleando un gradiente de concentración de sodio mediado por Na⁺/K⁺ ATPasa en la membrana basal del túbulo proximal (28). Los inhibidores de SGLT-2 inhiben la reabsorción tubular de glucosa en el túbulo proximal promoviendo la excreción urinaria de glucosa, lo cual favorece el control glucémico. También se conoce, que tienen potentes efectos antiinflamatorios a nivel renal y que impactan en los efectos deletéreos

dados por la glucotoxicidad intrarenal, además son vasodilatadores renales y mejoran la hipoxia tisular renal, entre otros efectos (10). Un ECA publicado en 2015, Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus patients (EMPA-REG OUTCOME), demostró que la empagliflozina reduce manera significativa eventos cardiovasculares en pacientes con DM tipo 2 con enfermedad cardiovascular preexistente (42). Un análisis post hoc de los resultados renales mostró que la empagliflozina reduce la progresión de la ND (43).

Los resultados de los programas Canagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS) con canagliflozina y Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (DECLARE-TIMI 58) con dapagliflozina, demostraron beneficios cardio-renovasculares en pacientes con DM2. Posteriormente, Una revisión sistemática y metanálisis de estos estudios mostraron efectos protectores cardiovasculares y renales favorables (28,44–46). Lo anterior, favoreció a que se desarrollaran estudios en pacientes con ERD. El estudio Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (CREDENCE), empleando canagliflozina en pacientes con DM tipo 2 fenotipo albuminúrico, con TFG estimada entre 30 a 90 mL/min/1.73 m², albuminuria de 300 a 5000 mg/gCr evaluando directamente resultados renales (47). Este último trabajo corrobora los beneficios de los iSGLT-2 para la ERD en pacientes con DM tipo 2 (28). Los mecanismos que median los efectos renoprotectores de los iSGLT-2 no están del todo dilucidados, sin embargo, se conoce que tienen efectos benéficos renales tanto directos como indirectos. Los efectos indirectos más relevantes son: favorecer el control metabólico, bajar de peso, mejorar variables hemodinámicas y disminuir el riesgo cardiovascular y dentro de los efectos directos los más relevantes son: la corrección de la hiperfiltración glomerular, la mejoría en la casada inflamatoria renal y la mejoría de la hipoxia renal (28). Los beneficios de estos medicamentos se extienden a pacientes con ERC no diabética, resultados derivados de ECA de fase III, incluyendo los resultados favorables derivados del Dapagliflozin in

Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD), demostraron que en pacientes con ERC diabética y no diabética, la intervención con dapagliflozina mejoraba desenlaces cardiovasculares, renales y mortalidad por todas las causas. El estudio Study of Heart and Kidney Protection with empagliflozin (EMPA-KIDNEY), también demostró beneficios cardiovasculares y renales (57). Una descripción detallada de su utilidad fuera de la ERD escapa a los objetivos de esta revisión (48,49). Por todo lo anterior, este grupo de medicamentos son considerados de primera línea junto con la metformina en el manejo de pacientes con ERD.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (aR GLP-1) son un grupo de agentes antidiabético con potencial para prevenir el desarrollo de ERD (21). El GLP-1 es una hormona perteneciente al grupo de las incretinas que estimula la secreción de insulina en respuesta a la ingesta alimenticia y sus análogos son ampliamente empleados en el tratamiento de la DM tipo 2 (6,50). En los ensayos clínicos LEADER y SUSTAIN-6, el tratamiento con liraglutida y semaglutida respectivamente, favoreció una reducción en la tasa de eventos cardiovasculares mayores y muerte (51,52). Por otro lado, en los ensayos clínicos mencionados anteriormente, y posteriormente en el estudio REWIND, con dulaglutida, el uso de Ar GLP-1 demostró beneficios renales independientemente del comportamiento de la HbA1c, reflejando principalmente una reducción en la aparición de albuminuria (50–53). Los efectos sobre la albuminuria se han logrado desprender del comportamiento de la HbA1c también en análisis post hoc de estos estudios (50).

Los inhibidores de la Dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4i) prolongan la actividad de GLP-1 inhibiendo su catabolismo y se emplean con regímenes de dosificación ajustados en pacientes con ERD (54,55). Estos medicamentos son hipoglucemiantes orales que han demostrado eficacia en el control glucémico de personas con DM tipo 2 y ND, bajo riesgo de hipoglucemia, efecto neutro sobre el peso corporal y un perfil de seguridad cardiovascular que permite su uso en pacientes con ERC (55). No obstante, a pesar

que pueden mejorar dos componentes de la ND, como son la hiperglucemia y albuminuria, los ECA no han sido concluyentes con relación a su probable rol en el manejo de la ERD (54).

En los últimos años se han desarrollado guías relacionadas con DM y enfermedad renal crónica (6,41). Las guías más relevantes a nivel mundial son las guías KDIGO publicadas en el año 2020, las cuales se refieren al tratamiento de la ERD (56). Estas guías debido a la importante literatura reciente que ha venido surgiendo en los últimos meses se han actualizado y básicamente proponen, en primera instancia que el manejo de la ERD debe ser holístico donde es importante el control del estilo de vida, modificar hábitos, reducción de peso, eliminar el sedentarismo y tabaquismo, entre otras indicaciones (56). En primera línea para el tratamiento de los pacientes con DM tipo 2 está la metformina hasta TFG de 30 mL/min/1.73 m² e inhibidores de SGLT-2 (dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina) los cuales pueden ser empleados para su iniciación hasta TFG de 20 mL/min/1.73 m² (56). Además, para los pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 en primera línea está incluido el bloqueo RAS y también se trazan objetivos en los cuales juega un papel importante el uso de las estatinas (6,56). En segunda línea, para los pacientes con DM tipo 2, luego del uso de iSGLT-2 y metformina cuando queremos mejorar el control metabólico, bajar de peso o incrementar la protección cardiorenal, se deben utilizar los agonistas rGLP-1 que hayan demostrado cardioprotección y beneficios renales (dulaglutida, liraglutida y semaglutida) (6,56). También es importante resaltar que en las nuevas guías se empieza a indicar los antagonistas selectivos no esteroideos del receptor mineralocorticoide específicamente finerenona, el cual se ubica en las guías cuando el paciente con ERD tiene alto riesgo cardiovascular y a pesar del uso de IECA o ARAII no se consigue el control de la albuminuria (6,56). Recalamos que en Colombia se publicó en el año 2021, las guías colombianas de adopción para el manejo de ERD, las cuales hablan sobre tamización, diagnóstico, riesgo cardiovascular y también tratamiento (6).

CONCLUSIÓN

La ERD constituye una de las complicaciones más importantes de los pacientes con DM con repercusiones definidas en la calidad de vida y en el pronóstico global de la enfermedad. Se han presentado diferentes avances en la fisiopatología de esta entidad y crecimiento en las intervenciones terapéuticas derivadas de este conocimiento, por lo tanto, es importante una actualización en los principales conceptos al respecto. El futuro es promisorio.

Contribución de los autores:

Jorge Rico-Fontalvo, Rodrigo Daza-Arnado y Tomas Rodriguez-Yanez: elaboración del protocolo, reclutamiento de datos, análisis de resultados, escritura del artículo.

Maria Raad-Sarabia y Juan Diego Montejo-Hernandez: concepción y diseño de la investigación, análisis de resultados, escritura del artículo, análisis de conclusiones.

Mauricio Lopera-Vargas y Javier Jiménez: búsqueda bibliográfica, reclutamiento de datos, análisis de resultados, revisión del artículo.

Lourdes Carolina Vázquez Jiménez: revisión del artículo, análisis de conclusiones

Conflicto de intereses: El Dr. Javier Jimenez Quintero es empleado de Astra Zeneca con propiedad, opciones y/o intereses en el stock de Astra Zeneca.

Los demás autores para este artículo no reportan conflicto de interés.

Financiación: Los autores reportan que la financiación para este artículo fue con recursos propios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Turkmen K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse. *Int Urol Nephrol.* mayo de 2017;49(5):837-44.

- Hung PH, Hsu YC, Chen TH, Lin CL. Recent Advances in Diabetic Kidney Diseases: From Kidney Injury to Kidney Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 1 de noviembre de 2021;22(21):11857.
- Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol.* noviembre de 2021;17(11):740-50.
- Rico-Fontalvo J, Aroca G, Cabrales J, Daza-Arnado R, Yáñez-Rodríguez T, Martínez-Ávila MC, et al. Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 4 de agosto de 2022;23(15):8668.
- Rico Fontalvo JE, Rico Fontalvo JE. Enfermedad renal diabética: de cara a la prevención, diagnóstico e intervención temprana. *Rev Colomb Nefrol.* diciembre de 2020;7(2):15-6.
- Fontalvo JER. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol [Internet].* 27 de mayo de 2021 [citado 28 de junio de 2022];8(2). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/561>
- IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>
- Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* abril de 2022;12(1):7-11.
- Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* agosto de 2018;117(8):662-75.
- DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol.* mayo de 2021;17(5):319-34.
- Ricciardi CA, Gnudi L. Kidney disease in diabetes: From mechanisms to clinical presentation and treatment strategies. *Metabolism.* noviembre de 2021;124:154890.
- De Vriese AS, Stoenoiu MS, Elger M, Devuyst O, Vanholder R, Kriz W, et al. Diabetes-induced microvascular dysfunction in the hydronephrotic kidney: Role of nitric oxide. *Kidney Int.* 1 de julio de 2001;60(1):202-10.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* junio de 2005;54(6):1615-25.
- Jung SW, Moon JY. The role of inflammation in diabetic kidney disease. *Korean J Intern Med.* julio de 2021;36(4):753-66.

15. Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* abril de 2020;16(4):206-22.
16. Woroniecka KI, Park ASD, Mohtat D, Thomas DB, Pullman JM, Susztak K. Transcriptome analysis of human diabetic kidney disease. *Diabetes.* septiembre de 2011;60(9):2354-69.
17. Laranjinha I, Matias P, Mateus S, Aguiar F, Pereira P, Perna Santos M, et al. Diabetic kidney disease: Is there a non-albuminuric phenotype in type 2 diabetic patients? *Nefrol Publicacion Of Soc Española Nefrol.* octubre de 2016;36(5):503-9.
18. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation.* 24 de febrero de 2004;109(7):855-60.
19. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* Junio de 2018;14(6):361-77.
20. García-Carro C, Vergara A, Bermejo S, Azancot MA, Sánchez-Fructuoso AI, Sánchez de la Nieta MD, et al. How to Assess Diabetic Kidney Disease Progression? From Albuminuria to GFR. *J Clin Med.* 5 de junio de 2021;10(11):2505.
21. Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, Tang SCW, Nangaku M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrol CarlotJunio.* junio de 2021;26(6):491-500.
22. Cordero-Pérez P, Sánchez-Martínez C, García-Hernández PA, Saucedo AL. Metabolomics of the diabetic nephropathy: behind the fingerprint of development and progression indicators. *Nefrología.* Diciembre de 2020;40(6):585-96.
23. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes.* mayo de 1983;32 Suppl 2:64-78.
24. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Res Int.* 2021;2021:1497449.
25. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2022 | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [citado 1 de octubre de 2022]. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S46/138926/4-Comprehensive-Medical-Evaluation-and-Assessment
26. Stephenson JM, Fuller JH. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. EURODIAB IDDM Complications Study Group and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes Study Group. *J Diabetes Complications.* septiembre de 1994;8(3):166-73.
27. Tye SC, Denig P, Heerspink HJL. Precision medicine approaches for diabetic kidney disease: opportunities and challenges. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* Junio de 2021;36(Suppl 2):3-9.
28. Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J.* enero de 2021;45(1):11-26.
29. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 11 de noviembre de 1993;329(20):1456-62.
30. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol JASN.* octubre de 2005;16(10):3027-37.
31. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 20 de septiembre de 2001;345(12):861-9.
32. Persson F, Borg R, Rossing P. A narrative review of new treatment options for chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Ann Transl Med.* abril de 2021;9(8):716.
33. Wang J, Xiang H, Lu Y, Wu T, Ji G. New progress in drugs treatment of diabetic kidney disease. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* septiembre de 2021;141:111918.
34. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 10 de abril de 2008;358(15):1547-59.
35. Arnedo RD, Fontalvo JER, Salcedo NA, Alfaro M, Torrejano DN, Blanco MC, et al. Finerenone y su papel en la enfermedad renal diabética. Estado del arte. *Arch Med.* 2022;18(1):5.
36. Hou J, Xiong W, Cao L, Wen X, Li A. Spironolactone Add-on for Preventing or Slowing the Progression of Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis. *Clin Ther.* septiembre de 2015;37(9):2086-2103.e10.

37. Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, Ruilope LM, Niegowska J, Kipnes MS, et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 15 de abril de 2004;93(8):990-6.
38. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 3 de diciembre de 2020;383(23):2219-29.
39. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 9 de diciembre de 2021;385(24):2252-63.
40. Guidance for Industry. *Diabetes Mellit.* 2008;8.
41. Mottl AK, Alicic R, Argyropoulos C, Brosius FC, Mauer M, Molitch M, et al. KDOQI US Commentary on the KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* abril de 2022;79(4):457-79.
42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 26 de noviembre de 2015;373(22):2117-28.
43. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28 de julio de 2016;375(4):323-34.
44. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 24 de enero de 2019;380(4):347-57.
45. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 17 de agosto de 2017;377(7):644-57.
46. Rhee JJ, Jardine MJ, Chertow GM, Mahaffey KW. Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes Obes Metab.* abril de 2020;22 Suppl 1:46-54.
47. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 13 de junio de 2019;380(24):2295-306.
48. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 8 de octubre de 2020;383(15):1436-46.
49. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 23 de junio de 2022;37(7):1317-29.
50. Fontalvo JER, Arnedo RD, Raad M, Pájaro N, Guerrero JC, Oviedo AV, et al. Agonistas del receptor Glp-1: Desde su efecto fisiológico en el sistema incretina hasta el rol en enfermedad renal diabética. *Arch Med.* 2021;17(2):2.
51. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 10 de noviembre de 2016;375(19):1834-44.
52. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28 de julio de 2016;375(4):311-22.
53. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 13 de julio de 2019;394(10193):121-30.
54. Gembillo G, Ingrassiotta Y, Crisafulli S, Luxi N, Siligato R, Santoro D, et al. Kidney Disease in Diabetic Patients: From Pathophysiology to Pharmacological Aspects with a Focus on Therapeutic Inertia. *Int J Mol Sci.* 1 de mayo de 2021;22(9):4824.
55. Daza-Arnedo R, Rico-Fontalvo JE, Pájaro-Galvis N, Leal-Martínez V, Abuabara-Franco E, Raad-Sarabia M, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Diabetic Kidney Disease: A Narrative Review. *Kidney Med.* diciembre de 2021;3(6):1065-73.
56. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* Octubre de 2020;98(4S):S1-115.
57. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920. PMID: 27299675.