








Revisión

# Pacientes diabéticos: ¿quiénes desarrollarán enfermedad renal terminal? Factores protectores, de riesgo y manejo

Lina Gutiérrez Montenegro  <sup>1</sup>, Daniela Ortiz Peralta <sup>1</sup>, Jorge Eduardo Bueno López <sup>1</sup>,  
Andrés Eduardo Parra Charris <sup>1</sup>, Luz Ángela Murillo Moreno <sup>1</sup> y Luis Celis Regalado <sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

**Cómo citar:** Gutiérrez-Montenegro L, Ortiz-Peralta D, Bueno-López J, Parra-Charris A, Murillo-Moreno L, y Regalado L. Revisión de nefropatía diabética: 2020 actualización. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(1):e698. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.698>

Recibido: 22/Sep/2020

Aceptado: 29/Feb/2021

Publicado: 20/Sep/2021


## Resumen

**Objetivo:** realizar una revisión de la literatura respecto a la nefropatía diabética y exponer las estrategias farmacológicas y no farmacológicas basadas en la evidencia más recientes para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica en los pacientes diabéticos.

**Método:** se realizó una revisión de la literatura mediante búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed, utilizando cinco términos MeSH que permitieran responder a nuestro objetivo.

**Conclusión:** la enfermedad renal es una complicación frecuente en los pacientes que padecen diabetes. Hasta el momento no existe una forma específica aplicable a todos los pacientes que permita predecir con precisión quién desarrollará la enfermedad renal terminal. Se conocen algunos factores que precipitan y otros que retardan la progresión de esta entidad, en la actualidad existen varias alternativas terapéuticas para disminuir la progresión del deterioro renal en los pacientes con diabetes.

**Palabras clave:** enfermedad renal diabética, factores precipitantes, tratamiento, terapéutica nueva, diabetes.

 **Correspondencia:** Lina María Gutiérrez Montenegro. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Km 5, Chía (Cundinamarca), Colombia. Correo electrónico: [linagutierrezm96@gmail.com](mailto:linagutierrezm96@gmail.com)

# Diabetic patients: Who will develop end-stage renal disease? Protective, risk and management factors

## Abstract

**Objective:** To perform a review of the literature regarding diabetic nephropathy, and to present the most recent evidence-based pharmacological and non-pharmacological strategies to prevent the progression of chronic kidney disease in diabetic patients.

**Method:** A review of the literature was carried out through a bibliographic search in the PubMed database, using the MeSH terms that allowed us to respond to our objective.

**Conclusion:** Kidney disease is a frequent complication in patients with diabetes. So far, there is no specific form applicable to all patients that allows us to accurately predict who will develop end-stage renal disease. Some factors that precipitate and others that slow the progression of this entity are known, with which there are currently several therapeutic alternatives to decrease the progression of renal deterioration in patients with diabetes.

**Keywords:** diabetic renal disease, precipitating factors, treatment, new therapeutics, diabetes.

### Destacados

Diabetes y desarrollo de enfermedad renal terminal.

Factores de riesgo y protectores para prevenir nefropatía diabética terminal.

Utilización de modificaciones nutricionales en el retraso de la instauración de nefropatía diabética.

Últimas alternativas terapéuticas disponibles para manejo de la nefropatía diabética.

## Introducción

A nivel mundial, la nefropatía diabética es una de las principales causas de enfermedad renal crónica y de enfermedad renal terminal (1, 2). Está documentado que alrededor del 20-40 % de los pacientes diabéticos desarrollarán una enfermedad renal crónica como complicación microvascular (3), aumentando la morbimortalidad en estos pacientes (4).

Se ha estimado que la nefropatía diabética aparece, en promedio, de 15 a 20 años después del diagnóstico de diabetes tipo 1 y que aquellos pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 desarrollarán nefropatía entre 10 a 15 años después del comienzo de la diabetes (5, 6); sin embargo, a pesar de que está clara la relación entre la diabetes y el desarrollo de enfermedad renal crónica, no hay evidencia en la literatura sobre un lapso de tiempo específico entre el inicio de la enfermedad diabética y el desarrollo de la nefropatía; la progresión de la enfermedad renal es multifactorial y variable para cada paciente

diabético (7, 8).

El presente artículo pretende hacer una revisión de la literatura respecto a la nefropatía diabética, haciendo énfasis en aquellos factores que la precipitan o retrasan y, así mismo, exponer las estrategias farmacológicas y no farmacológicas basadas en la evidencia más recientes que existen para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica en los pacientes diabéticos.

## Obtención de los datos

Se realizó una revisión de la literatura mediante búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed, utilizando los términos MeSH: "diabetic renal disease" AND "treatment" AND "new therapeutics" OR "precipitating factors" AND "diabetes".

Se encontraron un total de 2.455 artículos. Posteriormente para filtrar la búsqueda se aplicaron las opciones: "Full text", "associated data", y "publication date 10 years" arrojando un nuevo resultado de 51 artículos, de los cuales se seleccionaron 35

teniendo en cuenta año de publicación e información que respondiera al objetivo del presente artículo. También se eliminaron los artículos duplicados y finalmente se revisaron y utilizaron otros artículos relacionados en las referencias publicadas de los artículos previamente seleccionados.

## Resultados

### Definición

La nefropatía diabética es una complicación microvascular de la diabetes (3) que puede progresar a enfermedad renal crónica, la cual es caracterizada por microalbuminuria, disminución de la tasa de filtración glomerular o ambas (9, 10). Se describe que la tasa de filtración glomerular es menor a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y que la relación albúmina/creatinina es mayor a 30 mg/g<sup>4</sup>; sin embargo, otros autores definen esta entidad como un síndrome clínico manifestado no solo por microalbuminuria o disminución en la tasa de filtración glomerular, sino que además es caracterizado por hipertensión arterial (11).

### Factores de riesgo

Muchos estudios epidemiológicos demuestran que la etnia, los antecedentes familiares, la diabetes gestacional, la presión arterial elevada, la dislipidemia, la obesidad y la resistencia a la insulina son los principales factores de riesgo para el desarrollo de la nefropatía diabética (7, 12, 13). Otros posibles factores de riesgo incluyen niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c), presión sistólica elevada, proteinuria y tabaquismo (7, 12).

El estado nutricional de los pacientes es un factor importante y modificable que puede influir en el resultado de la nefropatía diabética (7). Por lo anterior, siempre se deben buscar controlar las comorbilidades y los niveles de glucosa en sangre.

### Etiología

Se ha demostrado que existe una relación causal importante entre una predisposición genética y el desarrollo de nefropatía en pacientes diabéticos, por lo cual, identificar los mecanismos genéticos involucrados puede significar un avance importante, especialmente en términos de prevención y diagnóstico temprano (14).

Se han realizado estudios de todo el genoma para determinar las mutaciones asociadas con el desarrollo de nefropatía diabética, con la mayoría de los resultados apuntando hacia el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (14).

Ng et al. realizaron un metaanálisis donde encontraron que un polimorfismo de inserción/delección de la ECA era común entre los pacientes que desarrollaban enfermedad renal diabética vs. aquellos que no lo hacían (14). Dicho resultado fue corroborado por Mooyaart et al., quienes identificaron que una delección del polimorfismo "rs179975" del gen de la ECA estaba asociado con la nefropatía diabética (14).

Cabe resaltar que estudios recientes han reportado más de 150 genes diferentes (15) asociados con el desarrollo de la nefropatía diabética. Dentro de estos destaca el gen "FRMD3", ubicado en el cromosoma 9q21.32., el cual está fuertemente relacionado con la progresión de enfermedad renal en estos pacientes

(14, 15).

Por otro lado, se han estudiado factores etiológicos diferentes a los genéticos que están implicados en la progresión de la enfermedad renal diabética, dentro de los cuales se distingue el rol que juega la deficiencia de vitamina D en este proceso patológico. Se ha visto que la complejidad de las interacciones de la vitamina D está directamente relacionada con los cambios progresivos, a largo plazo, implicados en el empeoramiento de la función renal de los pacientes con diabetes (16).

Tanto estudios en animales como ensayos clínicos han documentado una correlación inversa entre los bajos niveles de vitamina D y el riesgo de nefropatía diabética, y se ha demostrado que la suplementación con vitamina D o sus derivados activos mejora la lesión de las células endoteliales, reduce la proteinuria,

atenúa la fibrosis renal y consecuentemente retarda la progresión de la nefropatía diabética (16, 17).

## Factores que precipitan o retrasan la progresión de la enfermedad renal en diabetes

En la actualidad no existe ningún modelo disponible que pueda predecir con precisión quién desarrollará la enfermedad renal diabética o cómo progresará esta (18, 19); no obstante, sí existe evidencia en la literatura de los factores que están implicados en la rápida progresión de daño renal en los pacientes que padecen diabetes.

De acuerdo con la revisión bibliográfica realizada, a continuación, en la tabla I se enuncian los factores que aceleran vs. retrasan la progresión en el deterioro de la función renal en este tipo de pacientes.

**Tabla I.** Factores que alteran la progresión de la enfermedad renal diabética

Factores que precipitan la progresión de la enfermedad renal diabética	Factores que retrasan la progresión de la enfermedad renal diabética
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Polimorfismo de inserción/delección en el gen que codifica la enzima convertidora de angiotensina</li> <li>● Presencia del gen "FRMD3"</li> <li>● Tabaquismo</li> <li>● Hipertensión arterial no controlada</li> <li>● Hiperglicemia sostenida</li> <li>● Deficiencia de vitamina D</li> <li>● Susceptibilidad a generar mayor respuesta inflamatoria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Control de comorbilidades como obesidad e hipertensión arterial</li> <li>● Niveles de glicemia en metas</li> <li>● Cese de tabaquismo</li> <li>● Uso de bloqueadores del eje reína-angiotensina-aldosterona</li> <li>● Ausencia de polimorfismo de inserción/delección en el gen de la enzima convertidora de angiotensina</li> <li>● Ausencia del gen "FRMD3"</li> <li>● Dieta baja en proteínas más cetóanálogos</li> </ul>

**Fuente:** los autores.

## Fisiopatología

Además de la importancia del rol que juegan algunos factores genéticos en la fisiopatología de esta entidad (6, 20), la enfermedad renal crónica en los pacientes con diabetes es secundaria fundamentalmente a concentraciones elevadas y mantenidas de glucosa y a la hipertensión arterial asociada (21). La hiperglicemia sostenida genera destrucción progresiva de los glomérulos (22) y la glucosa en sangre crónicamente elevada conduce a la formación de productos glicosilados avanzados, los cuales generan daño vascular y cambios estructurales en el riñón (21) que asociados a una hiperfiltración transitoria posterior y a proteinuria, finalmente provocan una disfunción renal manifestada a través de una disminución en la tasa de filtración glomerular (22).

Por otro lado, se ha visto una implicación importante de citocinas proinflamatorias en la fisiopatología de la nefropatía diabética (14).

Se ha reportado en la literatura, la asociación que existe entre el TNF alfa, IL-6 e IL-1 y el deterioro de la hemodinámica interglomerular. Moriwaki *et al.* (23) encontraron que los pacientes diabéticos con alteraciones renales presentaban niveles elevados de TNF alfa en sangre y orina, en comparación con aquellos pacientes no diabéticos y diabéticos sin nefropatía (14).

## Diagnóstico

Para el diagnóstico se requiere de la medición de la albuminuria, por lo que la guía de la Asociación Americana de

Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) recomienda la medición de la albúmina en orina cada año en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 (12, 24).

Se ha demostrado que la relación albúmina/creatinina tiene un buen valor predictivo positivo y se puede utilizar para hacer seguimiento de la falla renal (2, 25). A su vez, por lo menos cada año, por medio de la fórmula de CKD-EPI se debe medir la creatinina y calcular la tasa de filtración glomerular (25).

Otro marcador útil es la cisteína C, la cual es independiente de la masa muscular y es reabsorbida y catabolizada por las células tubulares renales. Un cambio en este marcador indica cambio en la tasa de filtración glomerular; sin embargo, se requieren más estudios para el uso validado de la cisteína C en el diagnóstico de la enfermedad renal diabética (12).

Adicionalmente, existen estudios en los que se está evaluando el uso de moléculas para determinar la presencia de nefropatía. Por ejemplo, marcadores de daño tubular como KIM-1. Al igual que para un diagnóstico temprano se está estudiando el uso del análisis del proteoma urinario, sin embargo, tiene un uso controversial. Algunos estudios determinan que no tiene beneficio su uso como predictor de lesión renal (26), por lo que puede generar un diagnóstico temprano y disminuir el riesgo de complicaciones, pero solo se han desarrollado pequeños estudios, no se conoce su valor predictivo positivo y requiere de altos costos, motivo por el cual aún no es aplicable (12).

## Tratamiento

A pesar de los avances en el tratamiento nefroprotector de la diabetes, la enfermedad renal sigue siendo la complicación más común de esta entidad, aumentando la necesidad de terapias de reemplazo renal (4).

El objetivo principal del tratamiento de la nefropatía diabética es evitar que la microalbuminuria progrese a macroalbuminuria y a una eventual disminución de la función renal y al desarrollo de trastornos cardíacos asociados (4).

El control glucémico intensivo, el tratamiento antihipertensivo mediante el bloqueo del sistema RAAS y la terapia con estatinas para el manejo de alteraciones lipídicas, al igual que el control de comorbilidades como obesidad y tabaquismo, han sido desde hace varios años las piedras angulares principales del tratamiento de esta entidad (4, 7, 27).

## Estrategias farmacológicas

- **IECA - ARA II:** actualmente los fármacos de elección para el manejo de la nefropatía son los IECA y ARA II. Con evidencia de hace más de 10 años, se ha determinado que el uso de estos medicamentos previene el desarrollo de la enfermedad renal en pacientes con diabetes (28, 29). Se ha demostrado que los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen un efecto positivo al disminuir la proteinuria y favorecer el control de la tensión arterial, el cual es un pilar fundamental para el manejo de la nefropatía diabética (30, 31).

No obstante, recientemente se

han venido reportando estudios que demuestran que existen otros medicamentos diferentes a los previamente mencionados que tienen un beneficio importante en la reducción de la progresión de enfermedad renal secundaria a diabetes.

-**Antidiabéticos:** se han descrito distintos medicamentos antidiabéticos que a su vez tienen un efecto nefroprotector y brindan mejores resultados cardiovasculares, ayudando además a prevenir la progresión de la enfermedad renal, por lo que se han realizado múltiples estudios para determinar sus efectos a nivel renal.

Los inhibidores de SGLT2 (cotransportador-2 de sodio-glucosa) que actúan bloqueando el cotransportador 2 sodio glucosa en el túbulo proximal tienen como objetivo disminuir la glucosa y la presión arterial, el peso y la albuminuria (31, 32). Se han realizado diferentes estudios respecto al su uso en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, cuyos resultados han demostrado la reducción en la necesidad de diálisis, trasplante, y en la muerte dada por enfermedad renal, generando así una protección significativa en la progresión de la lesión renal en los pacientes con diabetes (30, 33, 34).

En el estudio *EMPA-REG outcome* se encontró que la empagliflozina disminuye la progresión de la enfermedad renal en comparación con un placebo, puesto que en el grupo que recibió empagliflozina solo el 12,7% de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad renal (HR: 0,61; 95% CI 0,53 a 0,70) contra el 18,5% de los pacientes del grupo placebo (34, 35).

A su vez se cuenta con el estudio *Credence*, en el que se evalúa el efecto de la canagliflozina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica

comparado con placebo, encontrando que el uso de este medicamento disminuye el riesgo relativo de la enfermedad renal terminal en un 32 % (HR 0,68, 95 % CI 0,54 a 0,86), demostrando así que mejora el desenlace renal en pacientes con diabetes tipo 2 (27, 30).

Adicionalmente, se describe que los inhibidores de DPP-4, los cuales actúan a nivel extra pancreático, tienen influencia sobre la incretina, pero a su vez presentan un efecto nefroprotector evidenciado en la reducción del desarrollo de albuminuria, además tienen la capacidad de disminuir la tensión arterial, la dislipidemia y así mismo presentan un bajo riesgo de hipoglucemia (10, 31).

Por último, se describe en la literatura el uso de los agonistas del receptor GLP-1, los cuales han demostrado su efecto positivo para el riesgo cardiovascular y son aprobados por la FDA para su uso en pacientes con enfermedad aterosclerótica ya establecida (36); sin embargo, en la literatura su uso para el manejo de la nefropatía diabética no está completamente definido (4, 37), Tonneijck, et al. (38) realizaron el estudio Elixirs, donde comparaban los efectos renales de la lixisenatida y los efectos de la insulina análoga a las ocho semanas, encontrando que no existen diferencias en los efectos renales en pacientes con diabetes tipo 2 sin nefropatía, pero sí tiene efectos para disminuir el peso y controlar la presión arterial, por lo que actualmente se está desarrollando un estudio más amplio para establecer el efecto nefroprotector que tienen los agonistas del receptor de GLP-1.

El estudio Flow (NCT03819153) busca determinar el efecto de la semaglutida contra placebo en la progresión de la

insuficiencia renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, establecida en una muestra de 3.160 pacientes. Se tiene estimado que para el año 2024 sean publicados los resultados y de este modo entender un poco más cómo estos medicamentos ayudan a evitar la progresión de la enfermedad renal crónica terminal, mientras permiten un adecuado control glucémico (39).

- **Cetoanálogos:** los alfa-cetoanálogos son fármacos usados como suplementos nutricionales en los pacientes con enfermedad renal crónica, actúan convirtiéndose en aminoácidos esenciales en el cuerpo a través de la transaminación y se ha visto que mejoran las deficiencias nutricionales causadas por las dietas restringidas en proteínas, en los pacientes diabéticos y no diabéticos que cursan con enfermedad renal crónica (40).

Wu et al. (40) estudiaron una gran cohorte de pacientes con enfermedad renal crónica, proporcionando evidencia de que la suplementación dietaria con cetoanálogos disminuyó el riesgo de requerir diálisis a largo plazo en un 46 % de los pacientes y redujo el riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad renal crónica en un 51 % de los mismos. Hay evidencia que demuestra que los alfa-cetoanálogos atenúan la fibrosis, la infiltración inflamatoria y la apoptosis a nivel renal, generando un efecto nefroprotector.

Wang et al. (41) demostraron que aquellos pacientes que recibían alfa-cetoanálogos presentaron una incidencia mucho más lenta y tardía de disminución en la tasa de filtración glomerular, en comparación con los pacientes que no recibían alfa-cetoanálogos como suplemento

dietario.

## Estrategias no farmacológicas

Además de las estrategias de manejo farmacológico, las intervenciones nutricionales y dietéticas son un aspecto esencial en el manejo de la enfermedad renal diabética, con potencial de mejorar la disminución de la función renal y prevenir el desarrollo de complicaciones asociadas (42).

Experimentos anteriores en animales y estudios en humanos respaldados por la ADA recomiendan una dieta limitada en proteínas para aquellos pacientes con tasa de filtración glomerular menor a 30 ml/min (43).

En algunos estudios se ha comprobado que la dieta baja en proteínas tiene un efecto beneficioso al disminuir la progresión de la enfermedad renal y al mejorar la tasa de supervivencia en pacientes con nefropatía diabética (44, 45); no obstante, se debe manejar con mucho cuidado y sopesar el riesgo-beneficio en cada paciente, ya que una dieta baja en proteínas puede aumentar la mortalidad en los pacientes diabéticos con malnutrición (46).

A partir de la premisa que existía de que la dieta baja en proteínas podría mejorar levemente la función renal en los pacientes con diabetes, al igual que el uso de cetanoálogos, Suratkal et al. (47) decidieron realizar un estudio asociando estas dos estrategias y observaron que el uso de cetanoálogos junto a una dieta baja en proteínas sí era superior en la disminución de la progresión de disfunción renal en los pacientes con diabetes, en comparación con solo el uso de la dieta baja en proteínas.

Las recomendaciones no farmacológicas para el manejo de la enfermedad renal en

los pacientes con diabetes pueden diferir según la etapa de disfunción renal en la que se encuentre cada paciente (42), es decir que una estrategia dietaria puede proporcionar un gran beneficio para un paciente en disfunción renal temprana mientras que esta misma estrategia puede superar el beneficio y ser más riesgosa para un paciente que se encuentre en una etapa de enfermedad renal más avanzada.

Al tener en cuenta lo anterior, surge la necesidad de contar con una guía o un protocolo nutricional que oriente a los profesionales de la salud hacia cuál es el tipo de dieta más adecuada que debe seguir su paciente según las condiciones individuales del mismo. Por esto, la Fundación Nacional del Riñón (NKF por sus siglas en inglés) introdujo las pautas de práctica clínica para el manejo nutricional de la enfermedad renal diabética (42).

Paneles de expertos en el tema recomiendan una menor ingesta de proteínas en la dieta: 0,8 g/kg/día para aquellos pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica no dependiente de diálisis, mientras que para aquellos dependientes de diálisis o en estadio terminal de la enfermedad renal se recomienda una dosis más alta de ingesta de proteínas en la dieta: > 1,2 g/kg/día con el fin de contrarrestar el catabolismo proteico (34).

## Conclusiones

La enfermedad renal es una complicación frecuente en los pacientes que padecen diabetes. Hasta el momento no existe una forma específica aplicable a todos los pacientes que permita predecir con precisión quién desarrollará la enfermedad



renal terminal; sin embargo, sí se conocen factores de riesgo que pueden acelerar la progresión del deterioro renal en estos pacientes, por lo cual el control de dichos factores es fundamental para disminuir el pronto desarrollo de la disfunción renal diabética.

Para su diagnóstico, a través del tiempo se han utilizado principalmente las pruebas de función renal, sin embargo, se requieren más estudios para el uso de las pruebas moleculares, las cuales ayudarían a establecer modelos predictores.

Para el manejo de esta entidad, además de los IECA y ARA II, la evidencia científica reciente demuestra que las modificaciones dietarias asociadas a suplementos con cetanoálogos y el uso de algunos antidiabéticos son igualmente efectivos para el retraso y el manejo de la nefropatía en este tipo de pacientes. Asimismo, se demuestra que existen posibles nuevos objetivos terapéuticos que disminuyen el desarrollo de nefropatía diabética y sus complicaciones como la necesidad de terapia de reemplazo renal, siendo un ejemplo la suplementación con vitamina D.

La progresión de la enfermedad renal en los pacientes diabéticos sigue siendo un reto para la salud pública a nivel mundial, por lo cual es importante seguir estudiándola continuamente en pro de encontrar nuevas alternativas terapéuticas que permitan mejorar los desenlaces de esta enfermedad en los pacientes que la padecen y, más aún, en este momento en el cual estamos viviendo la pandemia por covid-19, donde por ahora sabemos que la diabetes y sus complicaciones son comorbilidades que están asociadas con un peor pronóstico para quienes se infecten por este virus.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Financiación

Los autores declaran que no requirieron financiación para la realización de este trabajo ya que se trata de un artículo de revisión.

## Referencias

- [1] Jiang G, Luk AOY, Tam CHT, Xie F, Carstensen B, Lau ESH, et al. Progression of diabetic kidney disease and trajectory of kidney function decline in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2019 en.;95(1):178-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.026>  
↑Ver página 2
- [2] Garg D, Naugler C, Bhella V, Yeasmin F. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: Does an abnormal urine albumin-to-creatinine ratio need to be retested? *Can Fam Physician.* 2018;64(10):e446-52. ↑Ver páginas 2, 5
- [3] American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care.* 2020 en.;43(supl. 1):S135-51. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S011>.  
↑Ver páginas 2, 3
- [4] Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF, García-Carro C, Puchades MJ, D'Marco L, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. *J*

- Clin Med. 2020 mzo. 30;9(4):947. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9040947>.  
↑Ver páginas 2, 6, 7
- [5] Ortega EA. Prevalencia y características clínicas de la nefropatía diabética. Prevalence and clinical characteristics of diabetic nephropathy. Rev Nac. 2013;5:10. ↑Ver página 2
- [6] Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019 nov.;29(11):1127-50. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00650-x>. ↑Ver páginas 2, 5
- [7] Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. Diabetol Metab Syndr. diciembre de 2019;11(1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0403-4> ↑Ver páginas 2, 3, 6
- [8] Kornelius E, Lo S-C, Huang C-N, Wang Y-H, Yang Y-S. Association of blood glucose and renal end points in advanced diabetic kidney disease. Diabetes Res Clin Pract. 2020 mzo.;161:108011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108011> ↑Ver página 2
- [9] Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J, Beulens JWJ, et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 abr.;8(4):301-12. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30026-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30026-7) ↑Ver página 3
- [10] Bae JH, Kim S, Park E-G, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Endocrinol Metab. 2019;34(1):80-92. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.1.80> ↑Ver páginas 3, 7
- [11] Dávila AV. Nefropatía diabética. ARS MEDICA Rev Cienc Médicas. 1999;28(1):42-4. ↑Ver página 3
- [12] Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: new risk factors and improvements in diagnosis. Rev Diabet Stud. 2015;12(1-2):110-8. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.110> ↑Ver páginas 3, 5
- [13] Wang Y, Chen F, Wang J, Wang T, Zhang J, Han Q, et al. The relationship between increased ratio of visceral-to-subcutaneous fat area and renal outcome in Chinese adults with type 2 diabetes and diabetic kidney disease. Can J Diabetes. 2019 ag.;43(6):415-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2018.08.199> ↑Ver página 3
- [14] A/L B Vasanth Rao VR, Tan SH, Candasamy M, Bhattamisra SK.

- Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019 en.;13(1):754-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.054> ↑Ver páginas 3, 4, 5
- [15] Gu HF. Genetic and Epigenetic Studies in Diabetic Kidney Disease. *Front Genet.* 7 de junio de 2019;10:507. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00507> ↑Ver página 3, 4
- [16] Gembillo G, Cernaro V, Salvo A, Siligato R, Laudani A, Buemi M, et al. Role of Vitamin D Status in Diabetic Patients with Renal Disease. *Medicina (Mex).* 2019 jun. 13;55(6):273. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55060273> ↑Ver página 4
- [17] Hu X, Liu W, Yan Y, Liu H, Huang Q, Xiao Y, et al. Vitamin D protects against diabetic nephropathy: Evidence-based effectiveness and mechanism. *Eur J Pharmacol.* 2019 febr.;845:91-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.09.037> ↑Ver página 4
- [18] Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020 jun.;16(6):317-36. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y> ↑Ver página 4
- [19] Dong Z, Wang Y, Qiu Q, Zhang X, Zhang L, Wu J, et al. Clinical predictors differentiating non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in a large population of type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 nov.;121:112-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.09.005> ↑Ver página 4
- [20] Balmer LA, Whiting R, Rudnicka C, Gallo LA, Jandeleit KA, Chow Y, et al. Genetic characterization of early renal changes in a novel mouse model of diabetic kidney disease. *Kidney Int.* 2019 oct.;96(4):918-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.04.031> ↑Ver página 5
- [21] Torres B, Itzaola O, de Luis D. Abordaje nutricional del paciente con diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica: a propósito de un caso. *Nutr Hosp.* 2017;34(supl. 1):18-37. doi: <https://doi.org/10.20960/nh.1237> ↑Ver página 5
- [22] Kowalski A, Krikorian A, Lerma EV. Diabetic Nephropathy for the Primary Care Provider: New Understandings on Early Detection and Treatment. *Ochsner J.* 2014;14(3):369-79. ↑Ver página 5
- [23] Moriwaki Y, Yamamoto T, Shibutani Y, Aoki E, Tsutsumi Z, Takahashi S, et al. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship with diabetic nephropathy. *Metabolism.* 2003 my.;52(5):605-8. doi: <https://doi.org/10.1053/meta.2003.50096> ↑Ver página 5
- [24] Hagnas M, Sundqvist H, Jokelainen J, Tumminia A, Vinciguerra F, Loreto C, et al. The prevalence of chronic kidney disease and screening of renal function in type 2 diabetic patients in Finnish primary healthcare. *Prim Care Diabetes.* 2020 jun.;S175199182030190X. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.005> ↑Ver página 5

- [25] Fici F, Ari Bakir E, Ilkay Yüce E, Kanuncu S, Makel W, Tarim BA, et al. PAIT-Survey Follow-Up: Changes in Albuminuria in Hypertensive Diabetic Patients with Mild-Moderate Chronic Kidney Disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020 febr.;27(1):43-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00358-1> ↑Ver página 5
- [26] Oellgaard J, Gæde P, Persson F, Rossing P, Parving H-H, Pedersen O. Application of urinary proteomics as possible risk predictor of renal and cardiovascular complications in patients with type 2-diabetes and microalbuminuria. *J Diabetes Complications.* 2018 dic.;32(12):1133-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.09.012> ↑Ver página 5
- [27] Perico N, Ruggenenti P, Remuzzi G. ACE and SGLT2 inhibitors: the future for non- diabetic and diabetic proteinuric renal disease. *Curr Opin Pharmacol.* abril de 2017;33:34-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.03.006> ↑Ver páginas 6, 7
- [28] Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Kidney and Transplant Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2012 dic. 12 [citado 2020 jun. 3]. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004136.pub3> ↑Ver página 6
- [29] Donaire JAG, Ruilope LM. Angiotensin receptor blockade in diabetic renal disease— Focus on candesartan. *Diabetes Res Clin Pract.* mayo de 2007;76(3):S22-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.01.017> ↑Ver página 6
- [30] Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018 jun.;71(6):884-95. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026> ↑Ver páginas 6, 7
- [31] Kim Y, Park CW. New therapeutic agents in diabetic nephropathy. *Korean J Intern Med.* 2017 en. 1;32(1):11-25. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.174> ↑Ver páginas 6, 7
- [32] Mima A. Renal protection by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its underlying mechanisms in diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications.* 2018 jul.;32(7):720-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.04.011> ↑Ver página 6
- [33] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 nov.;7(11):845-54. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6) ↑Ver página 6
- [34] van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney—From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2017 abr. 3;12(4):700-10. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.06080616> ↑Ver páginas 6, 8

- [35] Liu X, Xu C, Xu L, Li X, Sun H, Xue M, et al. Empagliflozin improves diabetic renal tubular injury by alleviating mitochondrial fission via AMPK/SP1/PGAM5 pathway. *Metabolism*. 2020 oct.;111:154334. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154334> ↑Ver página 6
- [36] Association AD. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care*. 2019 en. 1;42(supl. 1):S90-102. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S009> ↑Ver página 7
- [37] Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 ag. 31;377(9):839- 48. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011> ↑Ver página 7
- [38] Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, Hoekstra T, Kramer MHH, Danser AHJ, et al. Postprandial renal haemodynamic effect of lixisenatide vs once-daily insulin-glulisine in patients with type 2 diabetes on insulin-glargine: An 8-week, randomised, open-label trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1669-80. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12985> ↑Ver página 7
- [39] Novo Nordisk A/S. Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 jun. [citado 2020 jun. 18]. Report No.: NCT03819153. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153> ↑Ver página 7
- [40] Wu C-H, Yang Y-W, Hung S-C, Kuo K-L, Wu K-D, Wu V-C, et al. Ketoanalogues supplementation decreases dialysis and mortality risk in patients with anemic advanced chronic kidney disease. Aguilera AI, editor. *PLOS ONE*. 2017 my. 5;12(5):e0176847. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176847> ↑Ver página 7
- [41] Wang M, Xu H, Chong Lee Shin OL-S, Li L, Gao H, Zhao Z, et al. Compound a-keto acid tablet supplementation alleviates chronic kidney disease progression via inhibition of the NF-κB and MAPK pathways. *J Transl Med*. 2019 dic.;17(1):122. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1856-9> ↑Ver página 7
- [42] Ko G, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee C. Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. *Nutrients*. 2017 jul 31;9(8):824. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9080824> ↑Ver página 8
- [43] 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*. 2019 jun. 13;380(24):2295-306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744> ↑Ver página 8
- [44] Li X-F, Xu J, Liu L-J, Wang F, He S-L, Su Y, et al. Efficacy of low-protein diet in diabetic nephropathy: a meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019 dic.;18(1):82. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1007-6> ↑Ver página 8
- [45] Nørgaard SA, Briand F, Sand FW, Galsgaard ED, Søndergaard H, Sørensen DB, et al. Nephropathy in diabetic db/db mice is accelerated by high protein diet and improved by the SGLT2 inhibitor dapagliflozin. *Eur J Pharmacol.* 2019 oct.;860:172537. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172537> ↑Ver página 8
- [46] Tauchi E, Hanai K, Babazono T. Effects of dietary protein intake on renal outcome and mortality in patients with advanced diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2020 febr.;24(2):119-25. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01796-5> ↑Ver página 8
- [47] Suratkal LH, Khandekar A. The study of effect of ketoanalogues in delaying progression of chronic kidney disease in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Res Clin Pract.* 2012 jun.;31(2):A95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.krcp.2012.04.634> ↑Ver página 8