

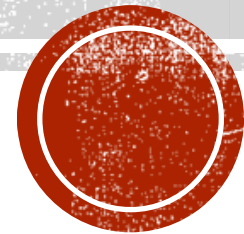
TRACTAMENT DE LA NEFROPATÍA DIABÈTICA

Dra. Maribel Troya Saborido

Servei de Nefrologia

Hospital U. Germans Trias i Pujol

Badalona



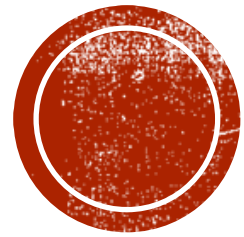


INTRODUCCIÓ

Nefropatia diabètica (ND):

- ✓ Presència de severa excreció urinària d'albumina (EUA)
- ✓ Succeix de forma més comú en :
 - ✓ Pitjor control glicèmic
 - ✓ HTA
 - ✓ Hiperfiltració glomerular
 - ✓ Predisposició genètica
- ✓ DM2 \approx DM1¹
- ✓ Manifestacions clíniques:
 1. \uparrow EUA \rightarrow Histologia renal: normal o glomeruloesclerosi²





FACTORS DE PROGRESSIÓ DE LA ND



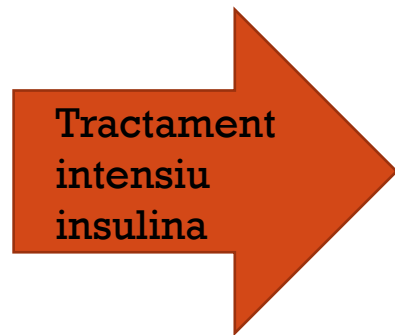
1. Control glicèmic
2. Control PA
3. Hiperfiltració glomerular
4. Excreció urinària d'albumina





CONTROL GLICÈMIC

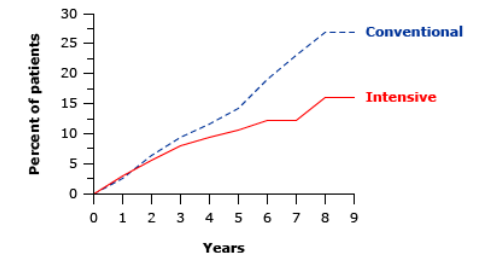
- Eficàcia del **control estricte** depen (sobretot en DM1):
 - Tractament iniciat en **etapes precoçes**
 - **Grau de normalització** del metabolisme de la glucosa



Beneficis
evolució
renal

1. Pot revertir parcialment l'hipertrofia glomerular i hiperfiltració (en els estats inicials)
2. Frenar l'increment de l'EUA¹⁻³
3. Estabilitza/disminuïex l'EUA
En el TRP en DM1: la glicèmia normal prevé la ND recurrent en ronyo transplantat⁴
4. Relentifica la progressió del descens del filtrat glomerular estimat (FGe)⁵

Strict glyceimic control prevents moderately increased albuminuria (formerly called microalbuminuria) in patients with type 1 diabetes mellitus



Cumulative incidence of moderately increased albuminuria (formerly called microalbuminuria) in patients with type 1 diabetes treated with either conventional or intensive insulin therapy for up to nine years. There was an increasing benefit of intensive therapy over time ($p < 0.04$).

1. N Engl J Med 1993; 329:977
2. Shichiri M et al. Diabetes Care 2000;23 Suppl 2:B21

4. Bilous EW et al. N Engl J Med 1989;321:80
5. DCCT/EDIC Research Group . N Engl J Med 2011;365:2366





CONTROL GLICÈMIC

Efecte en:

- a. Normalització de la Hiperfiltració glomerular ¹
- b. Preservar la funció renal ²
- c. Efectes en la microalbuminúria

Estudi DCCT³

DM1 normotensos: 1.400 subjectes en tractament intensiu vs convencional

Seguiment : Mitjana 6,5 anys

Grup tractament intensiu: HbA1c menor

Els 2 grups: Reducció de la microalbuminúria i de la progressió de la microalbuminúria a albuminúria.



Estudi DCCT/EDIC⁴

Tots els pacients van seguir tractament intensiu

1. Mogensen, C.E., Scand J Clin Lab Invest, 1971. **28**(1): p. 91-100.
2. Feldt-Rasmussen, B., et al., Diabetologia, 1991. **34**(3): p. 164-70.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med, 1993. 329(14): p. 977-86.
4. de Boer, I.H., et al., N Engl J Med. 365(25): p. 2366-76.

Outcome	Intensive Diabetes Therapy		Conventional Diabetes Therapy		Risk Reduction with Intensive Therapy†	P Value
	No. of Events	Incidence Rate/1000 Person-Yr	No. of Events	Incidence Rate/1000 Person-Yr		
Impaired GFR‡:	24	1.6	46	3.0	50 (18 to 69)	0.006
Onset during DCCT	1		3			
Onset during EDIC	23		43			
Estimated GFR <45 ml/min/1.73 m²	24	1.6	39	2.5	40 (1 to 64)	0.045
Estimated GFR <30 ml/min/1.73 m²§	13	0.8	23	1.5	44 (-9 to 72)	0.09
End-stage renal disease¶	8	0.5	16	1.1	51 (-14 to 79)	0.10
Combined outcome of impaired GFR or death¶¶	53	3.4	80	5.2	37 (10 to 55)	0.01



CONTROL GLICÈMIA

■ Estudi ACCORD¹

10.251 DM2 → Tractament intensiu (HbA1c < 6%) / Control estàndar (HbA1c 7-7,9%)

Seguiment: 3,5 anys

→ STOP por l'augment de la mortalitat general en el braç de tractament intensiu

Anàlisi post-hoc²

Tractament intensiu:

1. No beneficis en las complicacions microvasculares + ECV/mort CV
2. No va disminuir la incidència de l'EUA

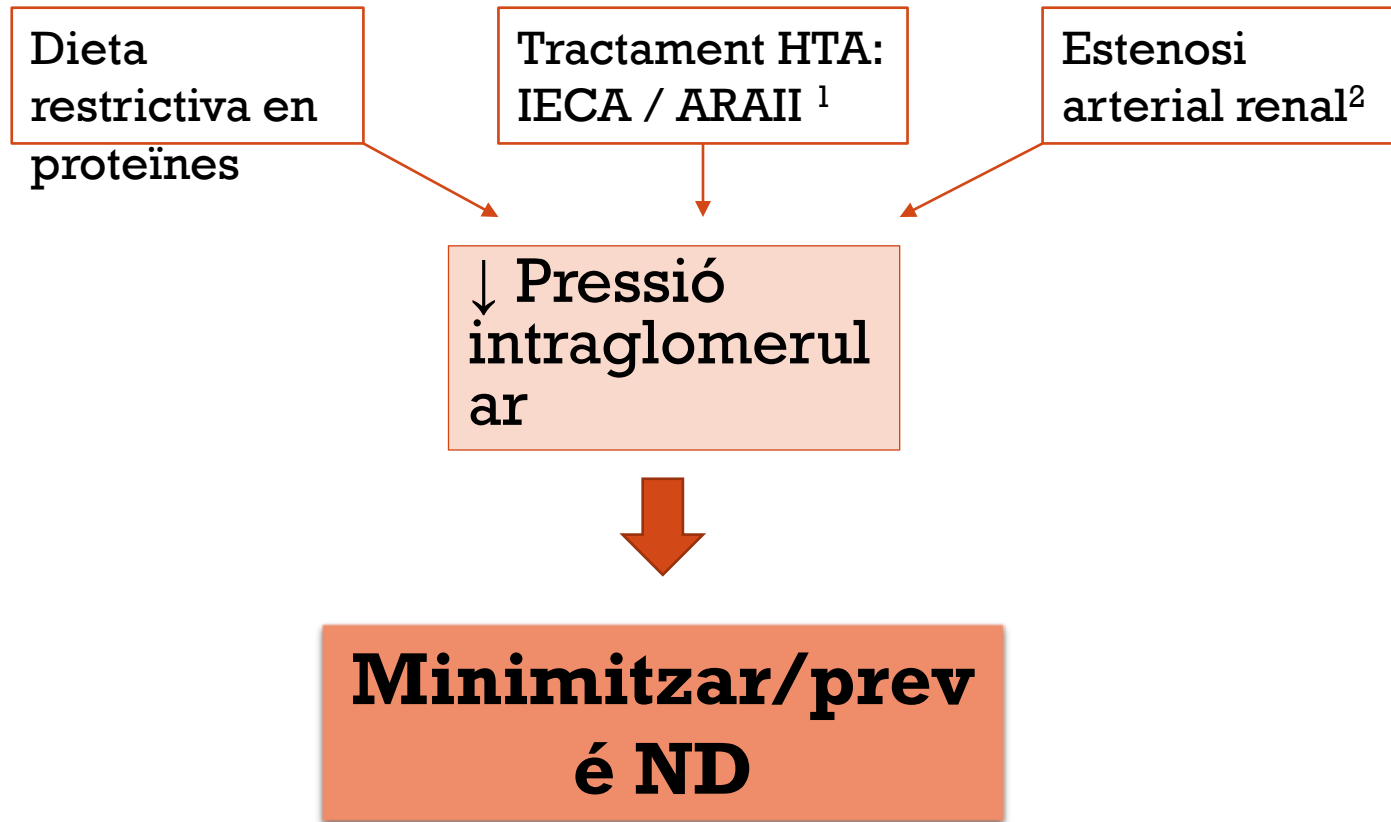
→ Nivells incerts HbA1c objetiu

→ Les metes més agressives son més beneficioses en la renoprotecció

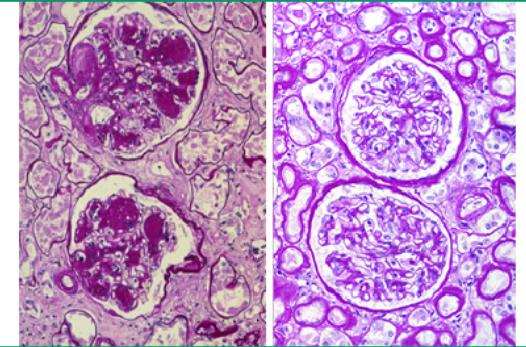




CONTROL PA



Unilateral diabetic glomerulosclerosis



Light micrographs from a postmortem examination of a diabetic patient with unilateral renal artery stenosis on the right side. Classic Kimmelstiel-Wilson nodules are seen in the glomeruli in the left kidney (left panel); in contrast, the glomeruli are normal in the "protected" right kidney (right panel).

1. Fliser D et al. J Am Soc Nephrol 2005;16:1135
2. Berkman J et al. Metabolism 1973;22:715





CONTROL PA

- HTA més comú en la diabetes¹
- En la DM2: HTA present en el moment del diagnòstic
- En la DM1: HTA quant apareix l'albuminúria^{2,3}

→ Reducció de la PA es relaciona amb una **prevenció de la ND**^{4,5} .

1. Epstein, M. and J.R. Sowers. Hypertension, 1992. 19(5): p. 403-18.
2. Ismail, N., et al. Kidney Int, 1999. 55(1): p. 1-28.
3. Keller, C.K., et al. J Am Soc Nephrol, 1996. 7(12): p. 2627-35.
4. Parving, H.H., et al. Br Med J (Clin Res Ed), 1987. 294(6585): p. 1443-7.
5. UKPDS 38. BMJ, 1998. 317(7160): p. 703-13.





CONTROL PA

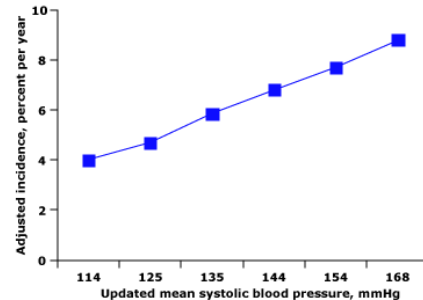
El control estricte de la PA → prevé la progressió de la ND



Límit PA òptim no és conegut

Estudi UKPDS ¹

Lower systolic blood pressure (BP) is associated with fewer complications in patients with type 2 diabetes



Among 3642 patients with type 2 diabetes mellitus in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), there was an inverse correlation between the updated mean systolic blood pressure and the aggregate end point for any complication related to diabetes (myocardial infarction, sudden death, angina, stroke, renal failure, lower extremity amputation or death from peripheral vascular disease, death from hyperglycemia or hypoglycemia, heart failure, vitreous hemorrhage, retinal photocoagulation, and cataract extraction). The lowest risk occurred at a systolic pressure below 120 mmHg. The values, adjusted for age, sex, and ethnic group, are expressed for white men aged 50 to 54 years at diagnosis with a mean duration of diabetes of ten years.

Per cada 10 mmHg descens PA → reducció risc complicacions diabètiques 12%

1. UKPDS. BMJ 2000;321:412



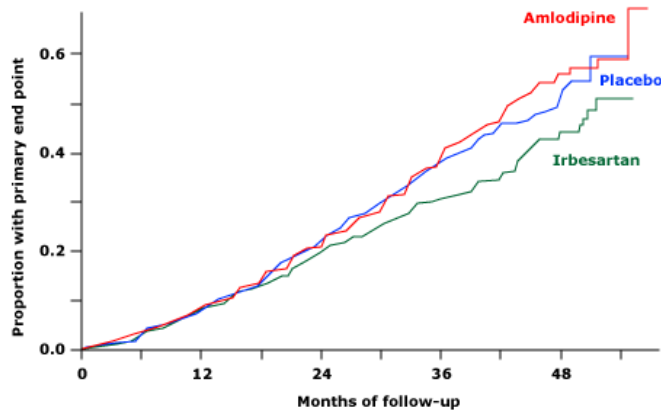


CONTROL PA

Post-hoc IDNT (irbesartan)¹

PA sistòlica < 120 mmHg → descens risc episodis CV / renals

Irbesartan slows progression of nephropathy in type 2 diabetes



Effect of irbesartan, amlodipine, and placebo on the course of hypertensive patients with nephropathy due to type 2 diabetes; the target blood pressure was similar in the three groups. Treatment with irbesartan was associated with a risk of the primary end point (doubling of the baseline serum creatinine, development of end-stage renal disease, or death from any cause) that was 20 percent lower than placebo and 23 percent lower than amlodipine.

1. IDNT. J Am Soc Nephrol 2005;16:2170





HIPERFILTRACIÓ GLOMERULAR

- Tsalamandris et al.⁶

Existien tres diferents maneres de progressar la ND:

1. Primer ↓FG i després ↑ albuminúria
2. ↓FG i ↑ albuminúria de forma paral·lela
3. ↓FG progressiva sense ↑ albuminúria

- Perkins et al.²

Va mostrar que la ND podia progressar sense albuminúria

1. Tsalamandris, C., et al. Diabetes, 1994. 43(5): p. 649-55.

2. Perkins, B.A., et al. Kidney Int. 2010. 77(1): p. 57-64.





EXCRECIÓ URINÀRIA D'ALBÚMINA

- En DM1: EUA coincideix amb la HTA
- En DM2: HTA és més variable ↑ comorbiditats

L'EUA i la HTA ja poden estar presents en el moment del diagnòstic ^{1,2}.

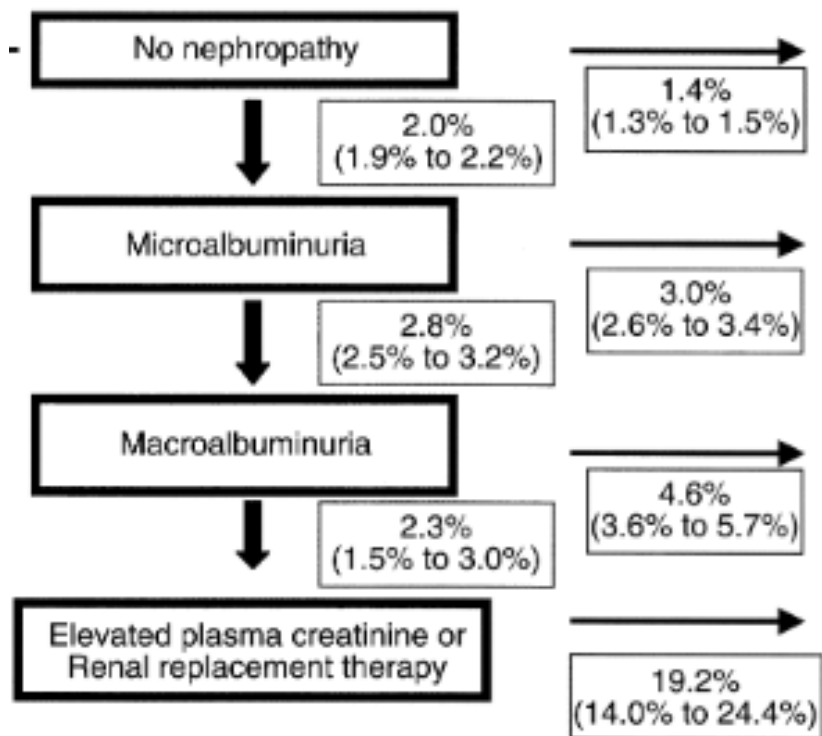
→ La progressió de l'EUA s'associa amb un major deterior de la funció renal³.

1. Ismail, N., et al. *Kidney Int*, 1999. 55(1): p. 1-28.
2. Keller, C.K., et al. *J Am Soc Nephrol*, 1996. 7(12): p. 2627-35.
3. Perkins, B.A., et al. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18(4): p. 1353-61.



EXCRECIÓ URINÀRIA D'ALBÚMINA

Adler et al. (Estudio UKPDS 64)¹

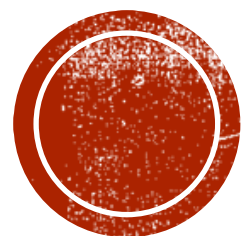


DEATH

El risc de mort és major que el risc de progressió a la següent fase, des del moment en que la microalbuminúria està present

1. Adler, A.I., et al., Kidney Int, 2003. 63(1): p. 225-32.





TRACTAMENT FARMACOLÒGIC



BLOQUEIG SRAA

IECA per DM1
ARAI per DM2

No hi ha perquè no creure
que aquests no son efectius
en els dos tipus de DM¹





BLOQUEIG SRAA

En monoteràpia (IECA/ARAII), es recomana com:

a. Tractament de **primera línia (diabetes amb EUA o ND)**

Bloqueig SRAA retrasa la progressió de la ND en comparació amb altres antihipertensius

→ Impacte més enllà de la reducció de la PA.





BLOQUEIG SRAA

RENAAL

IDNT

Reduccions molt petites de la PA

Associació lineal entre la PA i la malaltia CV



↓ 5 mmHg de la PAS →
↓ 40% infarts cerebrals i
del 20% infart de
miocardi¹.

Relació lineal entre la
proteïnúria basal i la
progressió de la ND

↓ 50% en la albuminúria
→ ↓ 36% de creatx2/progressió
MRC/mort i ↓ 45% de presentar MRC T



Posthoc

Es va proposar que la protecció renal estava relacionada amb la disminució de la proteïnúria i no per la reducció de la PA³

Cada ↑ de 2 vegades de l'EUA
duplicava el risc de ND



L'EUA apareix com ND i després la tasa de FG comença a disminuir²

1. Turnbull, F., Lancet, 2003. 362(9395): p. 1527-35.
2. Levey, A.S., et al., Ann Intern Med, 2003. 139(2): p. 137-47.
3. de Zeeuw, D., et al., Kidney Int, 2004. 65(6): p. 2309-20.





BLOQUEIG SRAA

b. Prevenció secundària (DM1 i ND):

- DM1 i ND:

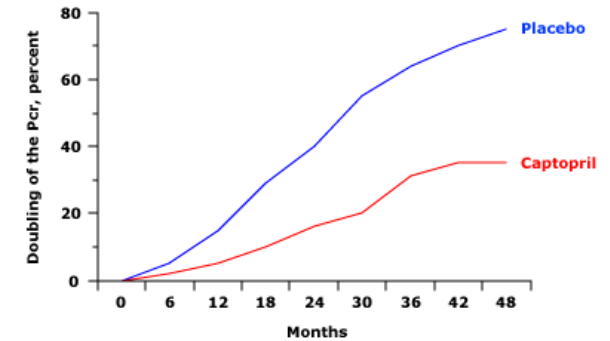
Captopril ha demostrat frenar el ↓ del FG i reduir l'↑ d'EUA en comparació amb placebo ^{1,2}

- DM2:

ARAII han demostrat consistentment ser eficaços en el retràs de la progressió de la ND, independentment de la quantificació de l'EUA de base (Estudis RENAAL i IDNT) ^{3,4}

1. Lewis, E.J., et al., N Engl J Med, 1993. 329(20): p. 1456-62.
2. Parving, H.H., et al. Kidney Int, 2001. 60(1): p. 228-34.
3. Lewis, E.J., et al. N Engl J Med, 2001. 345(12): p. 851-60.
4. Brenner, B.M., et al. N Engl J Med, 2001. 345(12): p. 861-9.

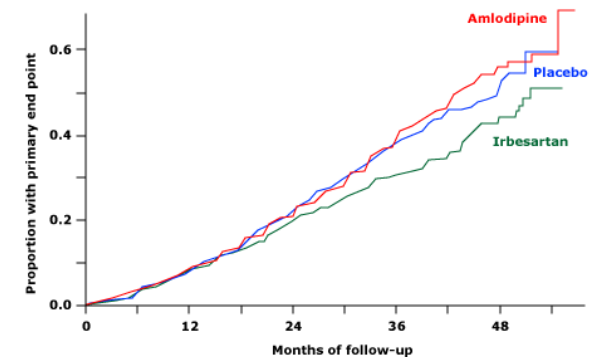
ACE inhibitor slows progression of diabetic nephropathy



The effect of the administration of placebo or captopril to patients with type 1 diabetes with overt proteinuria and a Pcr equal to or greater than 1.5 mg/dL (132 μ mol/L). The likelihood of a doubling of the Pcr was reduced by more than 50 percent in the captopril group.

ACE: angiotensin-converting enzyme; Pcr: plasma creatinine concentration.

Irbesartan slows progression of nephropathy in type 2 diabetes





BLOQUEIG SRAA

Els estudis DIRECT-Renal¹, BENEDICT² i ROADMAP³

- El **bloqueig del SRAA** és beneficiós en la **prevenció primària d'EUA** en DMT2 hipertensos amb alt risc cardiovascular (si no tenen altres comorbiditats)
- De l'estudi ROADMAP es qüestiona si la nefroprotecció i la reducció de la mortalitat cardiovascular son sinònims.

1. Bilous, R., et al. Ann Intern Med, 2009. 151(1): p. 11-20, W3-4.
2. Ruggenenti, P., et al. N Engl J Med, 2004. 351(19): p. 1941-51.
3. Haller, H., et al.. N Engl J Med. 364(10): p. 907-17.





BLOQUEIG SRAA

- **ADVANCE** (DM2: perindopril-indapamida vs placebo)¹, seguiment 4,3 anys
 - ✓ ↓ PA (5,6 vs 2,2 mmHg)
 - ✓ Nova aparició EUA (19,6 vs 23,6 %)
- En tots els subgrups (inclús en PA < 120 mmHg)²



Difícil de dir si el benefici era pel propi efecte del bloqueig SRAA o pel ↓ PA

- **DETAIL** (DM2: enalapril vs telmisartan)³, seguiment 5 anys
 - ✓ ↓ FG isotòpic als 5 anys (14,9 vs 17.9 mL(min(1,73m²)), no significatiu
 - ✓ No diferències : canvis anuals FG, PA, creatinina, EUA, MRC terminal, ECV i mortalitat
 - ✓ Problema:
 - ✓ 168 de 250 pac van finalitzar l'estudi
 - ✓ 20% presenten un ↑ sever EUA

1. Patel A. Lancet 2007;370:829
2. De Galan BE et al. Ann Intern Med 2008;148:400
3. Barnett AH et al. N Engl J Med 2004;15:2801





ANTAGONISTES RECEPTOR MINERALCORTICOIDES

- Espironolactona/epplerenona/finerenona
- Redueix proteinúria, sol¹ o combinat amb IECA/ARAII en DM1 i DM2²
- Vigilar amb hipercalèmia → recomanació eplerenona 50 mg/dia³



No hi ha suficients estudis a llarg seguiment sobre la progressió de la funció renal o prevenció MRC o mortalitat

1. Rachmani R et al Diabet Med 2004;21:471
2. Bakris GL et al. JAMA 2015;21:471
3. Epstein M et al. J Am Soc Nephrol 2006;1:940

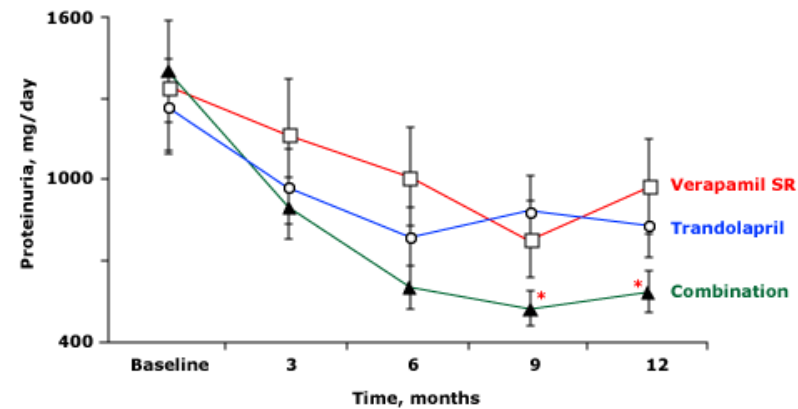




ALTRES HIPOTENSORS

- Diltiazem i verapamil → descens EUA en diabètics semblant a IECA/ARAI¹

Superior antiproteinuric effect with combination antihypertensive therapy



Changes in protein excretion over a one-year period in patients with type 2 diabetes mellitus randomly assigned to verapamil SR, trandolapril, or combination. Protein excretion was significantly less at nine and 12 months in the combination therapy group, as compared with either of the single-drug groups.

1. Böhlen L et al. Am J hypertens 1994;7:84S
2. Bakris et al Kidney int 1998;50:1641





COTRANSPORT 2 SODI-GLUCOSA (SGLT-2)

- Canagliflozina
- Dapagliflozina
- Empagliflozina

Hipoglicèmians que redueixen els nivells de glucosa en sang per **l'augment de la secreció de glucosa dels ronyons a l'orina**

Efectes CV:

- ✓ Dapagliflozin i canagliflozin: Reducció PA sistòlica¹
- ✓ Empagliflozin: Menys morts CV, no fatal IAM o AVC
Menys hospitalitzacions per IC
Menor nefropatia (progressió EUA, doblar creatinina, TRS o mort de causa renal)
- ✓ ñsdfhaief

1. Clar c et al BMJ Open 2012;2
2. Zinman B et al N engl J Med 2015;373:2117





TRACTAMENTS DUBTOSOS

1. Combinació IECA – ARAII
2. Combinació Inhibidor directe renina – IECA/ARAI
3. Bardoxolona
4. Pentoxifilina





COMBINACIÓ IECA - ARAII

- Disminuïex proteïnúria en DM1 i DM2¹
- No prevé la progressió renal ni la mort
- Augment seriós d'efectes adversos

VA NEPHRON-D (losartan + placebo/lisinopril) → suspensió prematura als 2,2 anys per seguretat

- FRA requereix hospitalització: IECA+ARA vs ARAII (18 vs 11)
- Hipercalièmia severa: 9,9 vs 4,4%

Subgrup ONTARGET (ramipril+ telmisartan/placebo)

- FRA que requereix HD : 1,4 vs 0,8%
- Hipercalièmia: 11,3 vs 7,8%
- hipotensió arterial: 2,8 vs 1,9%



**NO S'HAURIA DE
FER-SE SERVIR**





ALISKIREN + ARAII/IECA

- No preserva la funció renal
- Augmenta el risc d'efectes adversos

ALTITUDE trial¹ : IECA/ARAII + aliskiren/placebo

→ Augment episodis CV, MRC, doblar creatinina, mort renal o CV

→ Hiperkalièmia: 13,2 vs 10,2



NO S'HAURIA DE
FER-SE SERVIR





BARDOXOLONA

- Modulador de l'inflamació antioxidant, amb efectes prostaglandines-like

BEACON¹ : Bardoxolona/placebo + IECA/ARAII → suspès als 9 mesos

→ Augment episodis CV: 12,8 vs 7,8%

→ Augment PA i EUA



NO S'HAURIA DE
FER-SE SERVIR





ALTRES TRACTAMENTS NECESSARIS

1. Control de pes

Descens EUA quan presenten pèrdua de pes en els obesos diabètics¹

2. Dislipèmia





RESUM

- Control de la glicèmia
- Control de la PA
- Bloqueig SRAA

Han demostrat
**retrasar la progressió
de la ND.**

Però, tot i aquests controls la progressió de la ND a MRC terminal segueix sent **inacceptablement alta**, fins i tot s'està qüestionant si els controls tenen que ser tan optimitzats en tots els pacients

