

Enfermedad Renal Diabética: Estado del Arte

Diabetic Kidney Disease: State of the Art

Fecha de recibido: 27-May-2022, Manuscript No. ipadm-22-12820; **Fecha del Editor asignado:** 30-May-2022, PreQC No. ipadm-22-12820(PQ); **Fecha de Revisados:** 13-Jun-2022, QC No. ipadm-22-12820; **Fecha de Revisado:** 21-Jun-2022, Manuscript No. ipadm-22-12820(R); **Fecha de Publicación:** 28-Jun-2022, DOI:10.36648/1698-9465.22.18.1544

Sivia Calvo Prada*, Michel Pérez Marrugo, Luisa Jimenez Arcia, Gabriel Padilla Vega, Luis Francisco Saray Ricardo, Jacome, Emerson García Ballesteros, Jose Mejía Barrera, Jorge Saavedra Ruiz, Alejandro Nuñez Ospino

Residente de medicina interna,
universidad libre, Colombia

***Correspondencia:**
Sivia Calvo Prada

Tel: +573242742314

✉ sivia5@hotmail.com

Resumen

La ERD es una de las complicaciones microvasculares que más impactan en el pronóstico de los pacientes con diabetes mellitus y la principal causa de enfermedad renal terminal. La incidencia de la ERD se ha duplicado en la última década debido al aumento de casos de diabetes tipo 2, En la actualidad se estima que cerca del 25-35 % de quienes son diagnosticados con diabetes tipo 2 ya tienen complicaciones microvasculares. Conocer los aspectos fisiopatológicos involucrados y las nuevas alternativas terapéuticas probablemente se traduzca en una mejor atención y tratamiento adecuado para estos pacientes con disminución en la morbilidad y mortalidad.

Palabras clave: Diabetes; Enfermedad Renal Crónica; Proteinuria

Abstract

DKD is one of the microvascular complications that most impact the prognosis of patients with diabetes mellitus and the main cause of end-stage kidney disease. The incidence of DKD has doubled in the last decade due to the increase in cases of type 2 diabetes. It is currently estimated that about 25-35% of those diagnosed with type 2 diabetes already have microvascular complications. Knowing the pathophysiological aspects involved and the new therapeutic alternatives will probably translate into better care and adequate treatment for these patients with a decrease in morbidity and mortality.

Keywords: Diabetes; Chronic Kidney Disease; Proteinuria

Introducción

La Enfermedad Renal Diabética (ERD) es una complicación microvascular que se presenta en la diabetes tipo 1 y tipo 2, la cual aumenta la morbimortalidad en comparación con aquellos que no la desarrollan, con frecuencia esta condición avanza hasta enfermedad renal terminal (ERT), con necesidad de terapia de reemplazo renal [1].

La Nefropatía Diabética (ND) Tradicionalmente se consideraba como una serie de etapas secuenciales, iniciando con hiperfiltración e hipertrofia glomerular, seguido de albuminuria, que derivan en un deterioro de la función renal. Actualmente la ND hace referencia

a la lesión microangiopática producida por la diabetes mellitus, con compromiso principalmente del glomérulo, caracterizada por proteinuria persistente, hipertensión arterial y empeoramiento progresivo de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG), Se reconoce que un grupo notable de pacientes desarrollan deterioro de la TFG sin atravesar fases intermedias, por lo cual el paradigma actual que define la enfermedad renal diabética es el deterioro de la función renal. El término de uso general actual es el de Enfermedad renal diabética, dado que es una definición más amplia que abarca los pacientes diabéticos que presenten compromiso renal [2,3].

Un control Glicémico estricto, el tratamiento de la Presión Arterial (PA), disminución del riesgo cardiovascular y medidas de nefro

protección enfocados sobre el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) pueden retrasar la progresión y el desarrollo de la enfermedad renal diabética [2].

Epidemiología

La federación internacional de la diabetes estimó una prevalencia global de la diabetes en adultos de 20-79 años en el año 2021 de un 10.5%, para el 2030 proyecta un aumento hasta 11.3% y para el 2040 de hasta un 12.2%. Se estima que 240 millones de personas tienen diabetes no diagnosticada a nivel mundial, esto significa que casi uno de cada dos adultos con diabetes no sabe que la padece [4].

La ERD es una de las complicaciones microvasculares que más impactan en el pronóstico de los pacientes con diabetes mellitus y la principal causa de enfermedad renal terminal. La incidencia de la ERD se ha duplicado en la última década debido al aumento de casos de diabetes tipo 2, En la actualidad se estima que cerca del 25-35 % de quienes son diagnosticados con diabetes tipo 2 ya tienen complicaciones microvasculares [5].

La mortalidad por todas las causas en personas con ERD es aproximadamente 30 veces mayor que en pacientes diabéticos que no la padecen; la gran mayoría de los pacientes con ERD mueren por enfermedad cardiovascular antes de desarrollar enfermedad renal terminal [5].

Factores de Riesgo

Los factores de riesgo para la ERD se clasifican conceptualmente en factores de susceptibilidad, de iniciación y progresión (Tabla 1), dentro de los que destacan la hiperglucemia y la hipertensión [6,7].

En paciente normoalbuminúricos con diabetes tipo 1, un mal control glicémico se ha comportado como predictor independiente de progresión al desarrollo de albuminuria y o ERT [6,8]. Un control inadecuado de la presión arterial (PAS >140) en el paciente con diabetes tipo 2 se ha asociado ampliamente con riesgo más alto de mortalidad y de desarrollar ERT [9].

Fisiopatología

La ERD ha sido explicada tradicionalmente como el resultado entre la sumatoria y relación de factores hemodinámicos y metabólicos (Figura 1), sin embargo, actualmente se sabe que en su desarrollo intervienen una compleja red de eventos determinantes del daño renal, dentro de estos: factores de susceptibilidad (género, raza, edad, historia familiar y genética), de progresión (dieta, obesidad, hipertensión arterial) y el elemento iniciador que es la hiperglicemia [10].

Factores Hemodinámicos

Dentro de los factores hemodinámicos tenemos el aumento de la presión intraglomerular e hiperfiltración, los cuales se presentan en las primeras etapas de la diabetes y contribuyen al desarrollo y progresión de la ERD, La ultrafiltración puede explicarse en parte por una retroalimentación tubuloglomerular no regulada. En la hiperglucemia, la hiperfiltración de glucosa incrementa la reabsorción tubular renal de glucosa y sodio en el túbulo proximal, lo que resulta en una distribución reducida de sodio a la mácula densa tubular distal, esto produce a una importante disminución de la resistencia de las arteriolas aferentes y consecuentemente a aumento de la presión en el glomérulo [11].

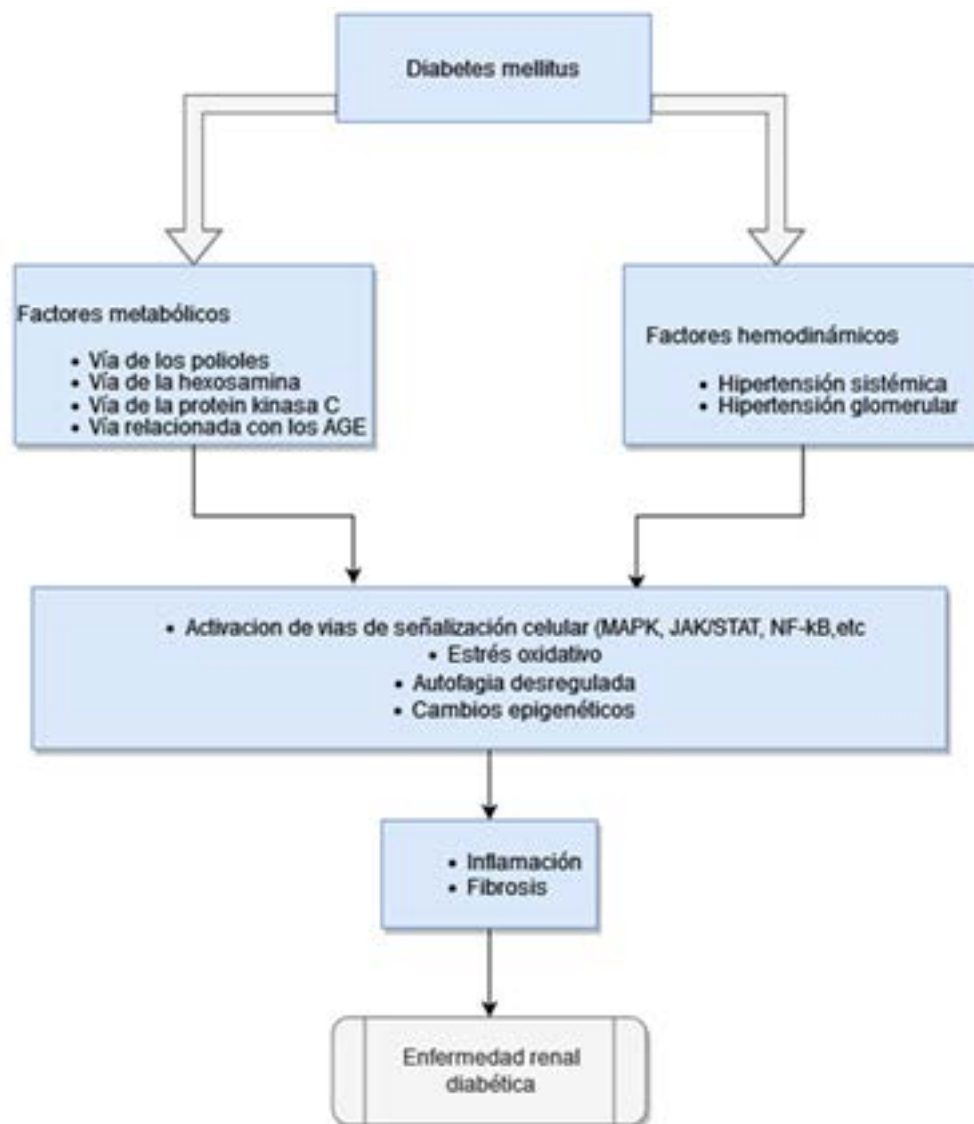
El aumento de la presión del glomérulo produce estrés mecánico sobre la pared capilar, lo que ocasiona la glomeruloesclerosis y destrucción de capilares peritubulares, también incrementa la filtración de proteínas hacia la luz tubular lo cual provoca la producción de factores proinflamatorios y profibróticos que derivan en daño renal [11].

Factores Metabólicos

La hiperglucemia activa rutas metabólicas que generan especies reactivas de oxígeno (ROS), como son la ruta de los polioles, la ruta de la hexosamina, la ruta de la Protein Kinasa C (PKC) y la ruta de los Productos Finales De Glicación Avanzada (AGE). Las

Table 1. Factores de riesgo para ERD.

Factores de riesgo para ERD			
Factor de riesgo	Susceptibilidad	Iniciacion	Progresion
Demograficos			
Mayor edad	+	-	-
Sexo masculino	+	-	-
Razo/Etnia (Negros, Indios, Hispanos, etc)	+	-	+
Hereditarios			
Historia familiar de ERD	+	-	-
Enfermedad renal genetica	-	+	-
Condiciones sistemicas			
Hiperglicemia	+	+	+
Obesidad	+	+	+
Hipertension	+	-	+
Injuria renal			
Lesion renal aguda	-	+	+
Tabaquismo	+	-	+
Factores dietarios			
Atla ingesta de proteinas	+	-	+



Adaptado de Referencia 7.

Figura 1 Resumen de la fisiopatología de la ERD.

ROS oxidan macromoléculas importantes, incluyendo proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, que en última instancia conducen a daño tisular [11,12].

En la diabetes se encuentra alterada la función mitocondrial lo cual también conlleva a incremento en los niveles de ROS por retroalimentación positiva de enzimas prooxidantes como la Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADPH). Dicha acumulación de ROS y superóxidos se considera el principal desencadenante de los eventos que derivan en las complicaciones en la diabetes mellitus incluyendo la ERD [13].

Por otro lado, la resistencia a la insulina, los niveles elevados de glucemia y el aumento de los niveles de insulina en sangre, provocan de forma independiente disfunción endotelial al

promover varios mecanismos intracelulares, como una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), Proteína Quinasa C (PKC) y Producto Final De Glicación Avanzada (AGE) induciendo señalización proinflamatoria [14].

Las interacciones de los mediadores producidos por las células endoteliales se interrumpen y tienden a desequilibrarse, entre estos mediadores, la endotelina-1 (ET-1) es el péptido vasoactivo más potente producido por las células endoteliales para regular la homeostasis vascular. En las células endoteliales, la hiperinsulinemia compensatoria aumenta la secreción de ET-1, lo que provoca vasoconstricción y disfunción vascular. En el riñón, la activación del receptor de la endotelina A se asocia además de vasoconstricción con daño de los podocitos, estrés oxidativo, inflamación y fibrosis [15,16].

Factores Inflamatorios

La hipoxia renal y la inflamación son también factores esenciales en el desarrollo de la ERD, se sabe que la hipoxia es el resultado de un balance inadecuado entre los requerimientos y aportes de oxígeno; en la diabetes y la hiperglucemia se aumenta el gasto energético de las células tubulares que derivan en un aumento de la actividad del cotransportador de Sodio-glucosa e hiperfiltración glomerular [17].

Pese a que surge un aumento en el consumo de oxígeno, el suministro de oxígeno se encuentra disminuida en la ERD debido a causas multifactoriales, entre los que destacan la pérdida de capilares peritubulares y la fibrosis intersticial [18]. Existen estudios basados en resonancia magnética con imagen de contraste dependientes de nivel de oxígeno en modelos animales que han mostrado que el nivel bajo de oxigenación a nivel de la corteza renal fue un factor predictor independiente de disminución de la función renal [19].

La inflamación cumple un rol determinante en el desarrollo de la ERD por diversos mecanismos fisiopatológicos; se ha descrito la relación independiente entre la Proteína C Reactiva (PCR) y la albuminuria en los pacientes diabéticos, en dicho proceso destaca el papel de múltiples citoquinas inflamatorias como detonantes del daño renal en la ERD [20].

La IL-1 se asocia a un aumento en la expresión y asimilación de factores quimiotácticos y adhesinas en las células del endotelio y el mesangio, además de fallas en la regulación en la síntesis del ácido hialurónico en el epitelio tubular y en el aumento de la permeabilidad del endotelio, así como alteraciones hemodinámicas intraglomerulares [20,21].

Por su parte la IL-6 se asocia con cambios en la permeabilidad endotelial, proliferación de células mesangiales y aumento de la expresión de fibronectina. La expresión renal de IL-6 se correlaciona directamente con la gravedad y los cambios estructurales de la hipertrofia renal y la lesión glomerular en la ERD [20,21].

En cuanto a la IL-18, esta molécula se asocia con un aumento de la albuminuria y cambios en este parámetro durante la enfermedad renal, lo que sugiere que niveles elevados de esta citoquina pueden ser un predictor de disfunción renal temprana en pacientes diabéticos normoalbuminúricos [20,21].

Dentro de los mediadores inflamatorios también se destaca el TNF α , dicha molécula tiene actividades biológicas que pueden estar relacionadas con la lesión renal en pacientes diabéticos: citotoxicidad directa a las células renales, inducción de apoptosis, alteración de la hemodinámica intrarrenal, aumento de la permeabilidad endotelial o inducción de estrés oxidativo. En modelos experimentales de DM, los niveles renales de TNF α están elevados, lo que se asocia con hipertrofia renal e hiperfiltración, alteraciones iniciales en el desarrollo de la ERD [22,23].

Por último se destaca el factor de transcripción nuclear kappa B (NF-Kb) el cual ha sido identificado como pieza clave en las vías inflamatorias que intervienen en la ERD, dicho factor se encuentra en forma inactivada en las células residentes sin embargo antes estímulos desencadenados por la hiperglicemia, AGEs, Estrés

mecánico, proteinuria, angiotensina II, producen su activación, una vez activado desempeña un rol central en la activación y reclutamiento de citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión [24,25].

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

La activación e hiperactividad del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) también juegan un papel clave en el deterioro de la ERD, ya que existen múltiples ensayos clínicos y modelos animales donde se demuestra que la inhibición de dicho sistema retrasa la progresión del daño renal en la ERD, se sabe además que la Angiotensina II y el factor de crecimiento transformante (TFG-B1) promueven el desarrollo de fibrosis renal y atrofia tubular renal, inducen a hipoxemia crónica y promueven deterioro de la microcirculación [26,27]. También se cree que la aldosterona desempeña un papel importante en la fisiopatología de la ERD al regular la expresión génica y otros mecanismos, incluida la regulación al alza de los factores de crecimiento proescleróticos, como el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y el TGF-B, y promueve la infiltración de macrófagos y la consiguiente fibrosis renal [27,28].

Autofagia Desregulada

Estudios recientes han demostrado que la autofagia desregulada también juega un papel patogénico importante en la ERD. La autofagia es la degradación celular de macromoléculas y orgánulos para preservar la homeostasis celular. La autofagia tiene dos funciones fisiológicas principales; una es reciclar los recursos intracelulares de acuerdo con los requerimientos de nutrientes, otra es la eliminación de proteínas y orgánulos dañados bajo diversas condiciones de estrés [29,30]. La importancia de la autofagia en la patogenia de la ERD se destacó en un estudio que utilizó ratones con deficiencia de autofagia específica de podocitos, que mostró una disminución de podocitos y proteinuria masiva después de una dieta rica en grasas [31].

Genética Y Epigenética

Recientemente la genética y epigenética han captado gran interés dado que evidencias recientes muestran que desempeñan un papel relevante en la fisiopatología de la ERD. Dentro de las modificaciones epigenéticas destaca la metilación del DNA, los ARN no codificantes, modificaciones postraduccionales de las histonas, los cuales se ha demostrado que se detonan por la hiperglucemia, hipoxia, inflamación y mediadores como citoquinas [32].

Dichas modificaciones determinan que las células del individuo adquieran memoria metabólica de tal manera que aunque el paciente obtenga un adecuado control con intervenciones medicas como una dieta adecuada, control del peso y de glicemia con fármacos o insulino terapia, muchos pacientes continúan experimentando numerosas complicaciones asociadas a la ERD, lo que sugiere la existencia de un "recuerdo" de la exposición previa a la hiperglicemia en las células diana, lo que conduce a la persistencia de sus efectos perjudiciales durante mucho tiempo

después de que se haya establecido el control glucémico. Por tanto, una de las dianas actuales de abordaje y manejo está encaminada en el desarrollo de marcadores epigenéticos y terapias de modificación [33].

Diagnóstico

Para el diagnóstico se requiere el antecedente de diabetes confirmado y establecer la presencia de enfermedad renal, lo cual se basa en dos parámetros: La TFG y la albuminuria (Figura 2) [34,35].

Clásicamente la prueba estándar para establecer la albuminuria como marcador de daño renal ha sido la medición de la excreción urinaria de albumina de 24 horas, sin embargo, actualmente se

utiliza con mayor frecuencia la relación Albumina-Creatinuria en una muestra aleatoria de orina, se establece que el rango significativo es de 30mg/g o superior, dicho valor debe ser comprobado en al menos 2 de 3 muestras en un periodo de tiempo de 3 a 6 meses, dado que condiciones fisiológicas como el ejercicio e hidratación inadecuada, o patológicas como infecciones del tracto urinario e insuficiencia cardiaca congestiva podrían transitoriamente alterar dichos valores, derivando en imprecisiones diagnosticas [34,36,37].

El tamizaje de la albuminuria debe iniciarse al momento del diagnóstico en diabéticos tipo II y se recomienda a los 5 años en pacientes con diabetes mellitus tipo I, realizando mediciones anualmente [38].

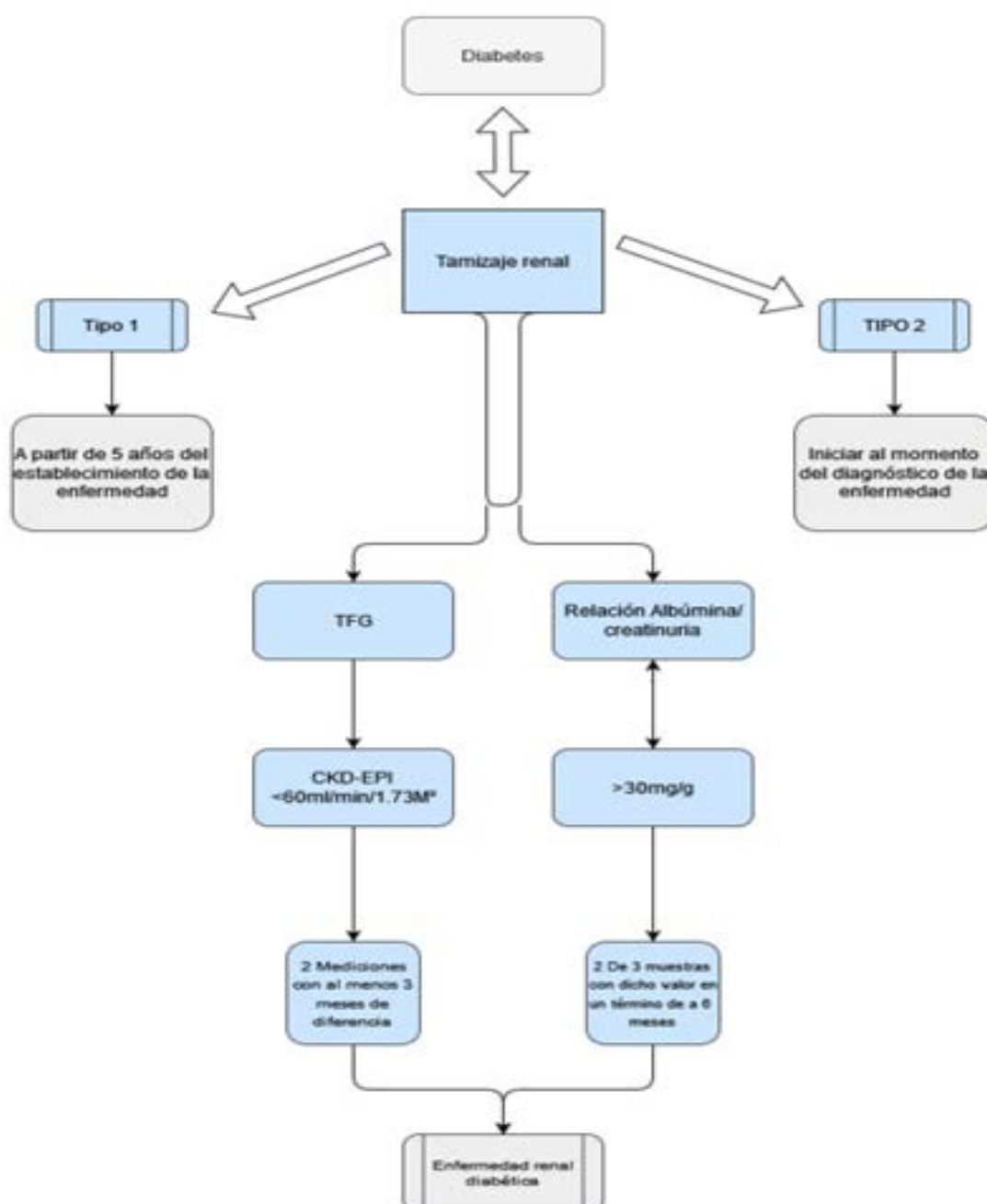


Figura 2 Algoritmo de diagnostico y tamizaje en ia ERD.

La TFG es el otro parámetro para establecer daño renal, la cual debe ser calculada con las fórmulas validadas a partir del nivel de creatinina sérica siendo la ecuación del grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) la recomendada actualmente, niveles de TFG persistentemente menores de 60ml/min/1.73 m² se consideran significativos, para lo cual se requieren dos mediciones de la TFG con un intervalo de tiempo de al menos 3 meses [38].

Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo evitar las complicaciones asociadas a la ERD, disminuyendo la progresión de la enfermedad y el Riesgo Cardio Vascular (RCV), lo cual comprende un adecuado control de la glicemia, presión arterial, RCV y bloqueo del SRAA (Figura 3) [2].

Manejo No Farmacológico de la ERD

E Recientemente las guías KDIGO recomiendan un abordaje

holístico que inicia con la promoción de estilos de vida saludables, estos incluyen una dieta saludable, actividad física, cesación del tabaco y control del peso [39].

El consumo de tabaco sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo y un factor de riesgo conocido para desarrollar ERC. Estudios recientes también subrayan el vínculo entre ser fumador pasivo y el desarrollo de la enfermedad; La cesación del consumo del tabaco debería ser recomendada a todos los pacientes con ERD, evitar la exposición pasiva al humo del tabaco es otra intervención aconsejable en estos pacientes [30-41].

Las rutinas de ejercicio regular mejoran la homeostasis glicémica, atenúan el estrés oxidativo, optimizan la función endotelial, modulan la inflamación y el SRAA. Han sido consideradas estrategia clave en la obtención de metas del control metabólico y prevención de complicaciones asociadas a la diabetes mellitus, mejorando la calidad de vida de los pacientes así como también



Figura 3 Resumen de aspectos esenciales del tratamiento de la ERD.

tienen el potencial de prevenir y atenuar el desarrollo de la ERD [42]. En general se recomiendan rutinas de ejercicio regular, de intensidad moderada, con duración de al menos 150 minutos/semana, evitando la inactividad por 2 días consecutivos, deben contener idealmente tanto ejercicios aeróbicos como de resistencia en pacientes adultos con diabetes tipo 2 [43].

Los cambios dietarios en la ERD recomendados por la Nutrition Kidney Foundation- KDOQI (NKF-KDOQI) comprenden una ingesta de calorías de 30-35 Kcal/kg/día, dando preponderancia a alimentos como cereales integrales, fibras, frutas, vegetales, y evitando la ingesta de azúcares refinados. Recomiendan una ingesta de sodio menor que 1.5-2.3 gr/día, la cantidad óptima de consumo de grasas no está aun clara del todo en la ERD, sin embargo, se ha recomendado reducir el consumo de grasas trans y de ácidos grasos saturados, en estos últimos la pauta es <7% del total de calorías diarias, se ha evidenciado que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados tendrían un efecto protector en la atenuación de la inflamación y disfunción endotelial y mejorarían el control de la tensión arterial y los lípidos. Respecto al consumo de proteínas en la ERD la recomendación ha sido establecer la ingesta de acuerdo con el grado de compromiso renal de los pacientes, en general se recomienda en pacientes con enfermedad renal Grado I-IV metas de 0.8/kg/día, por el contrario, en aquellos que están en ERT manejados con terapia de reemplazo renal se consideran apropiados aportes >1.2 g/kg/día [44].

La obesidad es un factor de riesgo para múltiples condiciones de salud incluyendo hipertensión, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño y osteoartritis, clásicamente el Índice De Masa Corporal (IMC) ha sido la medida utilizada para medir esta condición sin embargo evidencia reciente sugiere que la acumulación de grasa en la cintura u obesidad central se comportaría también como un factor de riesgo independientemente del valor del IMC. Es sabido que en la obesidad se presentan cambios en la estructura y fisiología renal, dentro de las estructurales encontramos glomerulomegalia, expansión mesangial, esclerosis y anomalías en los podocitos, incluso una forma específica de glomerulosclerosis focal segmentaria, dentro de las funcionales se presentan hiperfiltración y proteinuria. Dado que tanto la ERD como la obesidad comparten características en cuanto a las alteraciones anatómicas y fisiológicas, se considera que su asociación podría tener efectos sumatorios. Actualmente se recomendaría a todos los pacientes con obesidad y ERD a perder peso, en especial a aquellos que están en grados no avanzados de enfermedad (I-III) [45,46].

Hiperglicemia

En el paciente con ERD el control de la glicemia cobra un papel fundamental en la prevención del establecimiento de la enfermedad. El ensayo Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) mostró que el control intensivo de la glucosa puede reducir el desarrollo de microalbuminuria y macroalbuminuria [47].

La asociación americana de la diabetes (ADA) sugiere individualizar las metas de control glicémico de acuerdo con el perfil del paciente

de acuerdo con su edad, comorbilidades y expectativa de vida, sugiriendo expectativas de control más estrictas (HbA-1c < 6.5%) en el paciente joven sin comorbilidades y con buena expectativa de vida, en contraposición metas más laxas (HbA-1c < 8%) deben ser consideradas en el paciente anciano con enfermedad de larga data, complicaciones macro y microvasculares y expectativa de vida más corta [48-50].

Las guías de manejo de KDIGO sugieren como meta para pacientes diabéticos una HbA-1c menor que 7% con el objetivo de disminuir y retrasar la aparición de complicaciones microvasculares, sin embargo, aclaran que en pacientes con riesgo elevado de hipoglucemia, dicha meta no debe ser tan estricta, aceptando valores por encima de 7% pero menor que 8% [39].

Agentes Hipoglucemiantes

La terapia farmacológica de primera línea actual en la ERD está constituida en pacientes diabéticos tipo 2 por la metformina en asociación a un SGLT2i (inhibidores del cotransportador Sodio glucosa 2), siempre que no exista contraindicación para la administración de los mismos, ya que son fármacos que impactan tanto en el control metabólico como en los desenlaces renales y cardiovasculares, la adición y selección de otros hipoglucemiantes cuando no se obtengan metas de control metabólico, debe ser establecida de acuerdo a múltiples factores como la disponibilidad local de los fármacos, costos asociados, preferencia del paciente, comorbilidades, niveles de TFG, siendo de preferencia por la evidencia actual los AR-GLP1 [39].

Metformina

La metformina es un hipoglucemiante oral perteneciente al grupo de las biguanidas, considerado agente de primera línea en pacientes con diabetes tipo 2, que posee estudios experimentales que han demostrado atenuar la ERD interviniendo en mecanismos inflamatorios, estrés oxidativo y fibrosis. En los ensayos clínicos el uso de metformina se ha asociado a disminución de la mortalidad, enfermedad cardiovascular y progresión a ERT, sin embargo, su uso debe ser monitorizado y establecido con precaución debido al riesgo incrementado de acidosis láctica [50]. En general no se recomienda el uso de metformina en pacientes con ERC avanzada, debido a que se ha observado un aumento de la mortalidad en estos pacientes, actualmente se recomienda su uso en pacientes diabéticos tipo 2 que presenten TFG ≥ 30 ml/min/1.73 m², ajustando la dosis acorde a la función renal, siendo junto con los SGLT-2i la terapia farmacológica de primera línea [50-52].

SGLT-2i

Los SGLT-2i Previenen la reabsorción de glucosa filtrada a nivel tubular renal, lo cual desencadena glucosuria disminuyendo los niveles de glicemia. Proveen efectos nefro protectores y disminuyen RCV en los pacientes con ERD independientemente de su efecto hipoglucemiante [53]. Aún no está del todo claro el mecanismo por el cual producen dicho efecto, La hipótesis principal se centra en la excreción urinaria de sodio causada por la inhibición de la reabsorción de sodio y Glucosa en el túbulo proximal. Aumentando la concentración de sodio en la mácula densa, activando la retroalimentación tubuloglomerular que

conduciría a Vasoconstricción de las arteriolas aferentes y en reducción de la presión intraglomerular [54,55].

Respecto a los efectos adversos asociados a la terapia con SGLT-2i, lo más frecuente son las infecciones del tracto urogenital, siendo la infección micótica genital la más frecuente, sobre todo en fases tempranas del tratamiento, las infecciones urinarias son menos usuales, con menos frecuencia aun, puede presentarse cetoacidosis normo glucémica, educar al paciente para que evite dietas cetogénicas, suspender el uso durante enfermedad aguda, o previo a cirugías podría disminuir los riesgos asociados [56,57].

En el estudio CREDENCE, que comparó canaglifozina vs placebo en 4401 pacientes albuminuricos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal, incluyeron pacientes con TFG > 30ml/min/ 1.73m², y relación albumina/creatinuria media de 927mg/g. Canaglifozina evidenció una disminución 34% del riesgo compuesto de duplicar la creatinina sérica basal, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales. (HR 0.66 (0.53–0.81); p < 0.001). Además, la canaglifozina redujo tres desenlaces adversos cardiovasculares mayores (3p-MACE) en un 20% (HR 0,80 (0,67-0,95); p < 0,01) y hHF en un 39% (HR 0,61 (0,47-90,8); p < 0,001) [58].

El estudio DAPA-CKD Incluyó pacientes con ERC no diabética, en pacientes con TFG 25-75ml/min/1.73 m², y albuminuria, dapagliflozina demostró una reducción del 44% en el desenlace renal compuesto, en la duplicación de los niveles séricos basales de creatinina, ERT, o mortalidad por causas renales (HR 0,56 (0,45-0,68); p<0,001) [59].

Un metaanálisis confirma los efectos favorables de SGLT2i en el desenlace renal compuesto de duplicación de creatinina sérica basal (40% de disminución de la TFG), inicio de Terapia De Reemplazo Renal (TRR) o muerte de causas renales (RR 0,63 (0,56-0,71) incluso en presencia de enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo (RR 0,67 (0,59-0,76) [60].

Basado en estos resultados, actualmente se avala el uso de canaglifozina, empaglifozina y dapagliflozina como agentes de prevención de riesgo cardiovascular y nefro protectores en el contexto de enfermedad renal diabética, recomendando su inicio en pacientes diabéticos tipo II con TFG>20ml/min/1.73 m² y han sido sugeridos como terapia de primera línea en las guías KDIGO 2022 [39,61].

Agonistas Del Receptor Del Péptido Similar Al Glucagón 1

(AR-GLP-1)

Son una hormona incretina que estimula la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos y sus análogos se utilizan para tratar la diabetes tipo 2 [62,63].

Hacen parte de los agentes con potencial para prevenir la ERD, sin embargo no todos los pertenecientes a su grupo han demostrado dicho beneficio, los análogos incretina miméticos de exendina-4 como exenatide/lixisenatide no han demostrado resultados favorables en desenlaces cardiovasculares [64], mientras que los AR-GLP1 humano como liraglutida, dulaglutida y semaglutida si han mostrado beneficios [65,66].

En los ensayos LEADER y SUSTAIN-6, el tratamiento con liraglutida y semaglutida respectivamente se asoció con una tasa más baja de eventos cardiovasculares importantes o muerte [66,67] En el ensayo REWIND el tratamiento con dulaglutida vs placebo en 9901 participantes donde solo el 31% de los participantes tenían enfermedad cardiovascular previamente establecida, dulaglutida mostró una reducción de los 3p-MACE en aproximadamente un 12%, independientemente de la preexistencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Un metaanálisis de siete grandes ensayos clínicos de AR-GLP1 con 56 004 pacientes mostró una reducción del 12 % en 3p-MACE. Los desenlaces renales compuestos se redujeron en un 17 % para todos los AR-GLP1, principalmente debido a una reducción en la macroalbuminuria [65,68].

Los beneficios cardiovasculares y renales que proveen los fármacos AR-GLP1 pueden estar relacionados con sus efectos directos sobre la presión arterial, la glucosa y el peso corporal, también mejoran la disfunción endotelial y la inflamación. Inicialmente, pueden causar una caída en la TFG, que generalmente se estanca.

Actualmente se recomienda su uso en pacientes con diabetes tipo 2 que no consigan metas de control glucémico o persistan con albuminuria pese al manejo con terapia de primera línea (Metformin + SLGTi) o como sustituto en el caso de que no esté disponible o esté contraindicado el uso de dichas terapias. Se aconseja el uso de fármacos de acción prolongada, iniciando con dosis bajas, subiendo escalonadamente la dosis a fin de evitar la intolerancia gastrointestinal, debe evitarse la combinación con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) [39,69].

Hipertensión Arterial

El control de la PA en individuos con ERD ha mostrado ser fundamental en el retraso de la progresión de la enfermedad y disminución de la mortalidad cardiovascular, en el estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) se evidenció una disminución del riesgo de aparición de complicaciones microvasculares hasta un 37% en pacientes que fueron tratados con una meta de tensión arterial < 150/85 mmHg en comparación con aquellos que fueron tratados con meta de <180/105mmHg además que se observó por cada aumento de 10mmHg un incremento del 15% en el riesgo de desarrollo de Enfermedad Renal Crónica (ERC) Grado 3 evidenciado bien sea por el establecimiento de albuminuria o una duplicación de los niveles de creatinina sérica [61,70].

Las metas de presión arterial han sido controvertidas en el tiempo, el estudio The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) en 2015 demostró que, en pacientes con alto riesgo cardiovascular, una disminución de los niveles de presión arterial sistólica (PAS) < 120 vs <140, se asoció a mejoría en la mortalidad cardiovascular y por todas las causas sin embargo estos resultados no podrían ser extrapolados a la población diabética ya que dicha población fue excluida del estudio [71].

El estudio The ACCORD-Blood pressure se propuso investigar el efecto del control estricto de la PA sobre los desenlaces cardiovasculares particularmente en pacientes diabéticos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los resultados mostraron que los objetivos de PA más bajos (presión arterial sistólica <120 vs <140) se asociaron con un

menor riesgo de progresión de la proteinuria y accidente cerebrovascular durante el seguimiento a 5 años, pero sin beneficio para los eventos cardiovasculares fatales y no fatales combinados. Los eventos adversos graves debidos a la terapia antihipertensiva fueron más frecuentes en el grupo hipotensor (3,3 % frente a 1,3 %) [72].

El tratamiento inicial de la hipertensión en pacientes con diabetes debe incluir cambios del estilo de vida, esto incluye la restricción de sodio en la dieta (menos de 2300 mg por día), pérdida de peso en caso de sobrepeso u obesidad, aumento de la actividad física, moderar el consumo de alcohol y cesación del Tabaco [73].

Actualmente el JNC 8 (Eighth Joint National Committee) y las guías KDOQI recomiendan metas de PA < 140/90 en el paciente diabético independientemente de la presencia de ERC, siempre y cuando no exista proteinuria, en presencia de proteinuria dicho parámetro se vuelve más estricto siendo la meta <130/80 [74].

Los agentes de elección para control de la presión arterial en el paciente con ERD son los inhibidores de La Enzima Convertidora De Angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) [75-77], los diuréticos tiazídicos y calcio antagonistas aparecen como agentes de segunda línea en caso de no obtención de metas de PA con el IECA o ARA II en, ya que parecen mostrar efectos cardioprotectores, sin embargo no parecen tener el mismo grado de beneficio sobre la progresión de la ERD [77].

Bloqueo Del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

El bloqueo de SRAA es una estrategia esencial para el manejo de la ERD. El beneficio del bloqueo del SRAA en la ERD es independiente del efecto que ejerce sobre la PA, probablemente se deba en mayor medida a una reducción de la presión intraglomerular, el deterioro de la ultrafiltración y albuminuria resultantes. Debido a que la reducción de la albuminuria se asocia con una progresión más lenta de la ERD y mejores resultados cardiovasculares, el control de la albuminuria es un objetivo importante del tratamiento de la ERD. Además, los inhibidores de SRAA mejoran el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrosis inducidos por la angiotensina [71,78].

Los IECA y los ARA II son los agentes de mayor evidencia y recomendación de uso. Múltiples ensayos clínicos aleatorizados con IECA y ARA II han demostrado el beneficio en la reducción del riesgo de duplicación de la creatinina sérica y los desenlaces compuestos de mortalidad y ERT [79-81].

El estudio Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT), evidenció que captopril independiente de su efecto sobre la PA, redujo el riesgo de duplicación de los niveles de creatinina sérica un 48% en 3 años en individuos con DM tipo 1 y niveles elevados de albuminuria [79].

En los estudios RENAAL (losartan) e IDNT (irbesartan) se evidenció que independientemente de su efecto sobre la PA, el uso de estos ARA II mostró una reducción importante en el desenlace compuesto de duplicación de la creatinina sérica basal, mortalidad o fracaso renal en un 16% y 20% respectivamente durante 3 años aproximadamente [80,82].

No se ha recomendado el uso combinado de IECA+ARA II dado que estudios como el ONTARGET (Telmisartán + Ramipril) han mostrado que, si bien producen niveles más bajos de PA y de albuminuria, no producen beneficio adicional a largo plazo con relación a la monoterapia y en contraposición aumentaron significativamente el riesgo de eventos adversos asociados como hiperkalemia e hipotensión [83].

Los Antagonistas Del Receptor Mineralocorticoide (ARM) disminuyen la albuminuria, sin embargo, carecen de evidencia con respecto a la prevención del desarrollo de ERT, sus efectos adversos más comunes como la hiperkalemia han sido prevenidos en estudios a largo plazo sobre la ERD, las estrategias para los ensayos clínicos incluyen el uso de quelantes de potasio, inhibidores de la aldosterona sintasa y antagonista del receptor mineralocorticoide no esteroideos [84].

Finerenone

Dentro de las terapias prometedoras encontramos un ARM no esteroideo llamado Finerenone, el único de su clase que ha mostrado beneficios cardiovasculares y renales en dos estudios pivótales, en especial se debe tener precaución dado el riesgo de desarrollo de hiperkalemia con este fármaco sin embargo en caso de presentarse podría ser manejada con pausas de 72 horas de la medicación dado su vida media corta de acción y en caso de no mejorar con dicha medida, establecer otras estrategias [85].

En el estudio FIDELIO-DKD (Finerenone in reducing kidney failure and disease progression in diabetic kidney disease) ha mostrado resultados promisorios, Finerenone logró el objetivo primario (insuficiencia renal, una disminución sostenida de por lo menos el 40 % de la TFG con respecto al valor basal o la muerte por causas renales) en el 17,8% de los pacientes en comparación con 21,1% en placebo (HR: 0,82, IC: 0,73 a 0,93, p = 0,001) [86,87].

En el estudio FIGARO-DKD, la terapia con finerenone mejoró resultados cardiovasculares en comparación con el placebo en pacientes con diabetes tipo 2 que cursaban con ERC Grado 2-4 con albuminuria moderadamente elevada o ERC Grado 1 y 2 con albuminuria severamente elevada, Por lo tanto, la finerenone puede representar una importante opción terapéutica en ERD, recomendándose actualmente su uso en el contexto de albuminuria persistente pese al uso de un IECA o ARA II, en pacientes con potasio normal [39,88].

Conclusiones

La ERD es una complicación microvascular de la diabetes mellitus que conduce a aumento del riesgo cardiovascular con gran impacto en la morbimortalidad del paciente diabético, su prevalencia está en ascenso producto del aumento progresivo de los casos de diabetes mellitus principalmente tipo 2, actualmente se reconoce la ERD como una enfermedad con mecanismos fisiopatológicos dinámicos y diversos que se producen de forma simultánea y no siempre lineal, donde los marcadores que definen la presencia de la enfermedad son la TFG y la albuminuria, sin embargo, a futuro se espera que con mejor entendimiento de la fisiopatología se desarrollen marcadores incluso más tempranos. Los tratamientos actuales pueden enlentecer

el curso de la enfermedad, pero no frenarlo por completo, establecer pautas individualizadas acorde al perfil del paciente y sus comorbilidades iniciando por modificaciones en el estilo de vida, establecer terapias recomendadas de primera línea hasta intervenciones guiadas a objetivos específicos, impactando en el RCV, SRAA, control glucémico y PA, ha sido el abordaje más recomendado. La terapia con un IECA o ARA II, continúa siendo el patrón de oro en cuanto al bloqueo del eje SRAA. La reducción del riesgo cardiovascular es una de las metas más importantes en estos pacientes, las terapias innovadoras más relevantes son los SGLT2i, y AR-GP1, dos grupos de fármacos prometedores, siendo agentes con muy buen perfil de seguridad, que además de aportar a las metas de control glicémico, han mostrado impactar favorablemente en los estudios disponibles en tanto desenlaces cardiovasculares como renales. Finerenone, un ARM no esteroideo, constituye otra de las opciones terapéuticas que han mostrado evidencia tanto en desenlaces renales como cardiovasculares. Es necesario que se sigan realizando estudios para comprender mejor la fisiopatología, que nos permitan establecer terapéuticas novedosas que provean beneficios cardiovasculares y renales en pro de mejorar el pronóstico, prevención y manejo de la ERD a futuro.

Referencias

1. Thomas B. The global burden of diabetic kidney disease: time trends and gender gaps. *Curr Diab Rep* 2019; 19:1133-6.
2. Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018; 71:884-95.
3. Vergara Arana A, Martínez Castela A, Gorriñ Teruel JL, de Alvaro Moreno F, Navarro González J, Soler Romeo MJ. Enfermedad Renal Diabética: Albuminuria y Progresión.
4. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition.
5. Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol Biol* 2020; 2067:3-7.
6. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:2032-45.
7. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:368-71.
8. Caramori ML, Parks A, Mauer M. Renal lesions predict progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1175-81.
9. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, De Ferrari 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* 2005; 16:3027-37.
10. Navarro González J, Mora Fernández C, Martínez Castela A, Gorriñ Teruel JL, Soler Romeo MJ, de Alvaro Moreno F. Enfermedad renal diabética: etiopatogenia y fisiopatología.
11. Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, Tang SCW, Nangaku M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology* 2021; 26:491-500.
12. Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. Targeting Redox Imbalance as an Approach for Diabetic Kidney Disease. *Biomedicines* 2020; 8:40.
13. Cheng YS, Chao J, Chen C, Lv LL, Han YC, Liu BC. The PKC β -p66shc-NADPH oxidase pathway plays a crucial role in diabetic nephropathy. *J Pharm Pharmacol* 2019; 71:338-47.
14. Pérez-Morales GG, Getino-Melián MA, Domínguez-Pimentel V, Navarro-González JF. Inflammation in Diabetic Kidney Disease. *Nephron* 2019; 143:12-6.
15. Kohan DE, Barton M. Endothelin and Endothelin Antagonists in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2014; 86:896-904.
16. Schneider JG, Tilly N, Hierl T, Sommer U, Hamann A, Dugi K, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2002; 15:967-72.
17. Palm F, Cederberg J, Hansell P, Liss P, Carlsson PO. Reactive oxygen species cause diabetes-induced decrease in renal oxygen tension. *Diabetologia* 2003; 46:1153-60.
18. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:17-25.
19. Rosenberger C, Khamaisi M, Abassi Z, Shilo V, Weksler-Zangen S, Goldfarb M, et al. Adaptation to hypoxia in the diabetic rat kidney. *Kidney Int* 2008; 73:34-42.
20. Navarro-González JF, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:433-42.
21. Yarıbeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. Interleukin-18 and diabetic nephropathy: A review. *J Cell Physiol* 2019; 234:5674-82.
22. Navarro JF, Mora-Fernández C. The role of TNF-alpha in diabetic nephropathy: pathogenic and therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17:441-50.
23. Chen YL, Qiao YC, Xu Y, Ling W, Pan YH, Huang YC, et al. Serum TNF- α concentrations in type 2 diabetes mellitus patients and diabetic nephropathy patients: A systematic review and meta-analysis. *Immunol Lett* 2017; 186:52-8.
24. Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16:206-22.
25. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. Inflammatory Mechanisms as New Biomarkers and Therapeutic Targets for Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25:181-91.
26. Gurley SB, Coffman TM. The renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007; 27:144-52.
27. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc* 2018; 117:662-75.
28. Ritz E, Tomaschitz A. Aldosterone, a vasculotoxic agent--novel functions for an old hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2302-5.
29. Kume S, Koya D. Autophagy: A Novel Therapeutic Target for Diabetic Nephropathy. *Diabetes Metab J* 2015; 39:451-60.
30. Tagawa A, Yasuda M, Kume S, Yamahara K, Nakazawa J, Chin-Kanasaki M, et al. Impaired Podocyte Autophagy Exacerbates Proteinuria in Diabetic Nephropathy. *Diabetes* 2016; 65:755-67.
31. Kim WY, Nam SA, Song HC, Ko JS, Park SH, Kim HL, et al. The role of autophagy in unilateral ureteral obstruction rat model. *Nephrol (Carlton)* 2012; 17:148-59.
32. Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy--emerging epigenetic mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10:517-30.

33. Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15:327-45.
34. Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, Upadhyay A. Diabetic Kidney Disease. *Prim Care* 2020; 47:645-59.
35. Rico Fontalvo JE. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Revista Colombiana de Nefrología* 2021; 8.
36. Andrassy KM. Comments on KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013; 84:622-3.
37. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42:S124-38.
38. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:850-86.
39. KDIGO 2022. Clinical Practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. 2022.
40. Xia J, Wang L, Ma Z, Zhong L, Wang Y, Gao Y, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:475-87.
41. Amaral LS de B, Souza CS, Lima HN, Soares T de J. Influence of exercise training on diabetic kidney disease: A brief physiological approach. *Exp Biol Med (Maywood)* 2020; 245:1142-54.
42. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016; 39:2065-79.
43. Ko GJ, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee CM. Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. *Nutrients* 2017;9:824.
44. Onyenwenyi C, Ricardo AC. Impact of Lifestyle Modification on Diabetic Kidney Disease. *Curr Diab Rep* 2015; 15:60.
45. Docherty NG, Canney AL, le Roux CW. Weight loss interventions and progression of diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2015; 15:55.
46. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013; 83:517-23.
47. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41:S55-64.
48. Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forciea MA. Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2018; 168:569-76.
49. McGrath K, Edi R. Diabetic Kidney Disease: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Am Fam Physician* 2019; 99:751-9.
50. Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of Metformin Use in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21:E4239.
51. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014; 312:2668-75.
52. Hung SC, Chang YK, Liu JS, Kuo KL, Chen YH, Hsu CC, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:605-14.
53. 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* 2015; 373:2117-28.
54. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care* 2016; 39:S165-171.
55. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17:319-34.
56. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38:1687-93.
57. Thong KY, Yadagiri M, Barnes DJ, Morris DS, Chowdhury TA, Chuah LL, et al. Clinical risk factors predicting genital fungal infections with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The ABCD nationwide dapagliflozin audit. *Prim Care Diabetes* 2018; 12:45-50.
58. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-306.
59. 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* 2020; 383:1436-46.
60. Lo KB, Gul F, Ram P, Kluger AY, Tecson KM, McCullough PA, et al. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med* 2020; 10:1-10.
61. Mallik R, Chowdhury TA. Pharmacotherapy to delay the progression of diabetic kidney disease in people with type 2 diabetes: past, present and future. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2022; 13:20420188221081601.
62. Rojano Toimil A, Ciudin A. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Physiology to Clinical Outcomes. *J Clin Med* 2021; 10:3955.
63. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:525-36.
64. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228-39.
65. 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, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:121-30.
66. 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; 377:839-48.
67. 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* 2016; 375:1834-44.
68. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:776-85.

69. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation* 2017; 136:849-70.
70. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55:1832-9.
71. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-16.
72. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-85.
73. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42:S103-23.
74. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:201-13.
75. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GFM. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD004136.
76. Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907-17.
77. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016; 352:i438.
78. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:883-92.
79. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
80. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65:2309-20.
81. 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* 2001; 345:861-9.
82. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
83. 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* 2008; 358:1547-59.
84. Frimodt-Møller M, Persson F, Rossing P. Mitigating risk of aldosterone in diabetic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; 29:145-51.
85. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42:152-61.
86. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial *JAMA* 2015; 314:884-94.
87. 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* 2020; 383:2219-29.
88. 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* 2021; 385:2252-63.