

## Enfermedad renal crónica y riesgo cardiovascular en personas con diabetes mellitus

Francisco Javier Cornejo Martín

Médico de familia del Centro de Salud El Naranjo, Fuenlabrada (Madrid)

### RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una comorbilidad frecuentemente asociada con la diabetes mellitus. Aproximadamente el 40 % de las personas con diabetes desarrollarán algún grado de enfermedad renal a lo largo de la evolución de la misma.

La enfermedad renal se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular y de mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus y tanto el deterioro de la tasa de filtración glomerular como la presencia de albuminuria contribuyen de forma independiente a elevar este riesgo.

En este artículo se analizan el riesgo asociado a esta enfermedad y los posibles mecanismos que explican la relación entre enfermedad renal y riesgo cardiovascular en personas con diabetes mellitus.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, diabetes mellitus tipo 2, riesgo cardiovascular.

### INTRODUCCIÓN

La proporción de personas con diabetes mellitus (DM) y enfermedad renal ha aumentado en los últimos años a nivel mundial debido en gran medida a la obesidad, el estilo de vida sedentario, la epidemia de la diabetes tipo 2 (DM2) y a una incidencia cada vez mayor de diabetes tipo 1 (DM1)<sup>1</sup>.

La enfermedad renal diabética está presente en aproximadamente el 40% de los pacientes con DM2 y la diabetes es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal terminal (ERT) a nivel mundial, siendo la causa de ERT en el 24-55% de los pacientes.<sup>2,3</sup>

La diabetes mellitus es un factor de riesgo reconocido de enfermedad cardiovascular (ECV), siendo esta la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con DM2. La enfermedad cardiovascular es la causa del 40 al 60 % de las muertes de pacientes hospitalizados con DM2<sup>4</sup>. Al igual que la diabetes, la ERC representa un importante problema de salud pública, de rápido crecimiento<sup>5</sup>, y es un factor de riesgo independiente

de ECV y mortalidad por todas las causas en la población general. Tanto la tasa de filtración glomerular reducida como el aumento de la excreción de albúmina en la orina, marcadores de la ERC, se asocian con un mayor riesgo de mortalidad y ECV, incluso después de ajustarlas a otros factores de riesgo cardiovascular clásicos.<sup>6-8</sup>

Las tasas de complicaciones en pacientes con diabetes, como infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular o amputaciones, han disminuido en los últimos años, pero esto no se asoció con una reducción clara de la incidencia de ERC<sup>3</sup>. Del mismo modo, también han disminuido las tasas de mortalidad probablemente debido a la mejora del tratamiento de múltiples factores de riesgo, incluida la hiperglucemia, la dislipidemia y la hipertensión. Sin embargo, en la mayoría de los estudios, el riesgo de mortalidad sigue siendo aproximadamente dos veces mayor en personas con diabetes que en personas sin ella. Esto ha llevado a plantear que la ERC en estas personas, sea un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular,

mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular<sup>9</sup>, ya que las tasas más altas de morbilidad y mortalidad cardiovascular que se observan en personas con enfermedad renal diabética no pueden explicarse en su totalidad por la presencia de factores de riesgo tradicionales<sup>10</sup>. De hecho, la mayoría de los pacientes con enfermedad renal y diabetes mueren antes de llegar a ERT, lo que refleja el alto riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Se ha demostrado que factores de riesgo de eventos cardiovasculares, como el aumento de los niveles de biomarcadores procoagulantes, la anemia y la disfunción endotelial, se asocian tanto con una función renal reducida como con la DM2. Estos factores pueden actuar sinérgicamente para aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con la ERC o la DM2 solas.<sup>11</sup> Además, los pacientes con ERC y DM tienen un mayor riesgo de muerte por ECV que aquellos sin DM, independientemente de los diferentes niveles de deterioro de tasa de filtración glomerular. Del mismo modo, la elevación de los niveles de albúmina, cualquiera que sea su grado, se asocian con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio y mortalidad por todas las causas entre las personas con DM2, con o sin enfermedad cardiovascular establecida<sup>13</sup>.

### RELACIÓN ENTRE ERC Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DM2

Tanto la albuminuria como la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) son marcadores de daño renal, y la ERC es un factor de riesgo conocido de enfermedad cardiovascular. A su vez, como ya hemos comentado, los pacientes con DM2 presentan un riesgo cardiovascular aumentado con respecto a la población general, pero no todos los pacientes con DM2 tienen el mismo riesgo de enfermedad cardiovascular. Actualmente, las guías internacionales suelen reconocer a los pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular como pacientes de muy alto riesgo y, en consecuencia, se recomienda un tratamiento preventivo secundario multifactorial de alta intensidad. Para los pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular establecida, se recomienda la estratificación del riesgo para guiar la intensidad de las estrategias de prevención. Sobre estas premisas, distintos estudios han analizado el papel de la enfermedad renal en el aumento del riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus.

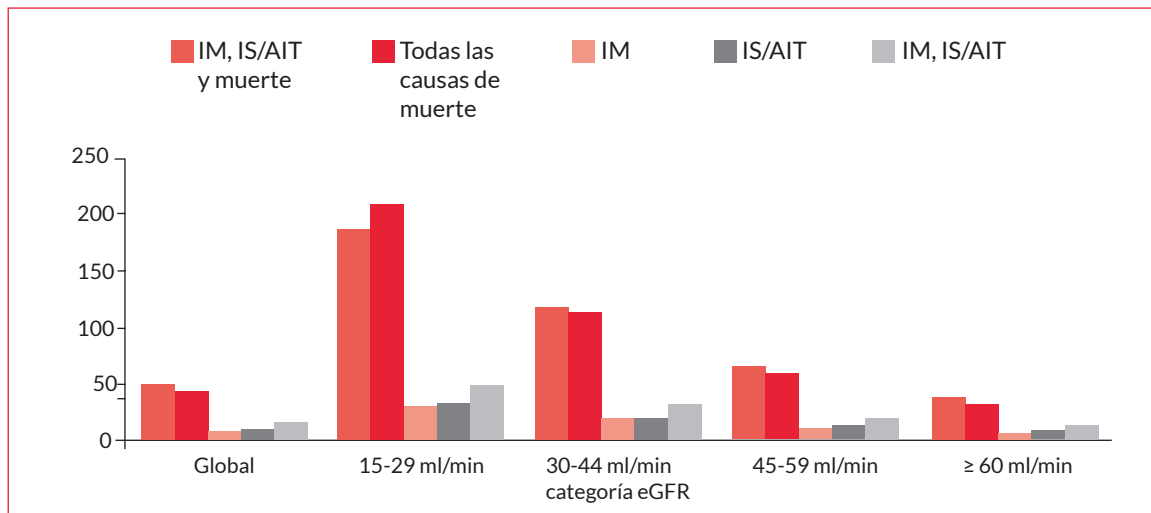
En el estudio ADVANCE<sup>14</sup> se evidenció que pacientes con un cociente albúmina-creatinina en orina (CAC) > 300 mg/g y

TFGe < 60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> al inicio tenían un riesgo 3,2 veces mayor de eventos cardiovasculares, y 5,9 veces mayor de muerte cardiovascular en comparación con aquellos pacientes sin enfermedad renal. Los niveles más altos de albuminuria al inicio se asociaron linealmente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, muerte cardiovascular y eventos renales, después del ajuste por distintos factores de riesgo cardiovascular. De manera similar, el riesgo de cada uno de ellos aumentó de forma lineal con niveles más bajos de TFGe. Cada cambio de una etapa clínica de albuminuria a la siguiente (es decir, el paso de ligeramente elevada a moderadamente elevada, o de moderadamente elevada a severamente elevada), se asoció con un 1,6 veces más riesgo de eventos cardiovasculares y 2 veces para muerte cardiovascular. Del mismo modo, por cada reducción a la mitad de la TFGe inicial, el riesgo de estos resultados adversos aumentó 1,5 y 1,9 veces, respectivamente. Los efectos de un CAC más alta y una TFGe más baja fueron independientes entre sí. En este estudio, cada reducción a la mitad de CAC durante el seguimiento se asoció con un 20 % menos de riesgo de eventos cardiovasculares. Otro estudio sobre una cohorte de pacientes en España, arrojó resultados similares<sup>15</sup>. Un metaanálisis que incluyó más de un millón de pacientes concluyó que la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular aumentaron generalmente con categorías más bajas de TFGe y albuminuria más altas<sup>8</sup>. Además, se ha demostrado que la presencia de ERC aumenta el RCV de los pacientes con DM2 incluso después de ajustes para la duración de la diabetes y los factores de riesgo cardiovascular, lo que sugiere que la ERC es un amplificador del riesgo, ya que gran parte del exceso de ECV en la diabetes ocurre en personas con enfermedad renal diabética<sup>2,16-18</sup>. Para aquellos pocos pacientes que eventualmente alcanzan ERT, el pronóstico es sombrío con una supervivencia promedio a los cinco años de menos del 40 %, en gran parte debido a la morbilidad y mortalidad asociadas con las ECV<sup>5</sup>.

Tanto el descenso de la TFGe como de la albuminuria, aumentan de forma independiente el riesgo de eventos CV y mortalidad en personas con diabetes mellitus. Un estudio sobre una importante cohorte en Reino Unido demostró un marcado aumento en la mortalidad por todas las causas con valores decrecientes de la TFGe. Los pacientes con una TFGe de 15-29 ml/min (ERC estadio 4) mostraron la mortalidad más alta, mientras que aquellos con una TFGe ≥ 60 ml/min mostraron la mortalidad más baja. Asimismo, se demostró que las tasas de incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus aumentaron con la disminución de la TFGe (Figura 1).

Las tasas de incidencia de muerte y eventos cardiovasculares para cada categoría de TFGe fueron más altas que las reportadas para

**Figura 1.** Tasas de incidencia de muerte, infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular isquémico (ACV)/accidente isquémico transitorio (AIT) según tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).



Fuente: Cea Soriano *et al.*<sup>11</sup>

pacientes con ERC en la población general, lo que sugiere que la diabetes se suma a la carga de la ERC. Esto puede explicarse, en parte, por la mayor prevalencia de factores de riesgo conocidos de muerte y eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes e insuficiencia renal, como obesidad, hipertensión, hiperlipidemia y antecedentes de eventos cardiovasculares<sup>11</sup>.

Resultados similares se observan en otro estudio de una cohorte italiana en el que destacan que este riesgo de mortalidad es mayor en pacientes más jóvenes y disminuye a edades más avanzadas<sup>6</sup>.

Varios estudios sugieren que incluso la ERC leve es un fuerte factor de riesgo de eventos cardiovasculares en personas con DM y enfermedad renal, en comparación con personas con DM sin afectación renal<sup>12,19</sup>.

Un estudio reciente sobre una cohorte danesa, que analizó el efecto de la albuminuria sobre el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con DM2, demostró que tanto la albuminuria moderadamente aumentada como la severamente aumentada, se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio y mortalidad por todas las causas entre los pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular manifiesta. Por lo tanto, el uso del estado de albuminuria puede proporcionar información útil en la evaluación del riesgo entre pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular manifiesta<sup>13</sup>. Recientemente se

han descrito hallazgos que demuestran la asociación entre la albuminuria de bajo grado (con excreción urinaria de albúmina < 30 mg/g) con un incremento de la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular, así como su relación con la fragilidad en el anciano, la presencia de hipertensión pulmonar o hipertrofia ventricular izquierda<sup>20</sup>. En comparación de niveles de albuminuria de 5 mg/g, un aumento del CAC por encima de 10 mg/g conlleva un riesgo de mortalidad dos veces mayor, de forma estadísticamente significativa<sup>7,10</sup>.

Por lo tanto, es de interés clínico explorar tanto la albuminuria como la TFGe como marcadores de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la albuminuria en cualquier rango se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente del estado de la TFGe. Así, la literatura actual sugiere que la albuminuria puede ser un predictor más sólido de enfermedad cardiovascular en comparación con la TFGe. Este hallazgo puede explicarse porque la albuminuria no solo refleja la función renal sino también una anomalía generalizada de la función vascular. El uso del estado de albuminuria en combinación con otros marcadores de riesgo cardiovascular bien conocidos puede proporcionar la base para identificar a los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular para quienes actualmente se recomienda una reducción intensiva del riesgo vascular.<sup>15,16</sup>

**Figura 2.** Pronóstico de la ERC por TFGe y categoría de albuminuria. Los colores muestran el riesgo relativo ajustado para cinco sucesos: mortalidad global, mortalidad cardiovascular, enfermedad renal avanzada tratada con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal.

				Categorías por albuminuria		
				A1	A2	A3
				Aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g	30-300 mg/g	≥ 300 mg/g
Categorías por FGe, ml/min	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo o fracaso renal	< 15			

Fuente: Kidney Disease<sup>1</sup>.

Las guías KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease estratifican el riesgo CV de los pacientes con DM2 y ERC en función de los niveles de albuminuria y el grado de deterioro de función renal<sup>1</sup> (Figura 2).

El riesgo de IM por ERC parece ser incluso mayor que el riesgo que confiere la DM. Se ha demostrado que en personas con diabetes mellitus sin ECV establecida, la tasa de IM fue menor en pacientes con DM sin enfermedad renal diabética en comparación con pacientes que presentaban esta condición. La tasa de IM incidente en personas con diabetes puede llegar ser del 50 % en personas con eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y proteinuria severamente aumentada (CAC > 300 mg/g). De manera individual, la presencia de un CAC > 30 mg/g se ha asociado con un riesgo dos veces mayor de presentar IM que aquellos con normoalbuminuria, independientemente de la función renal<sup>10</sup>.

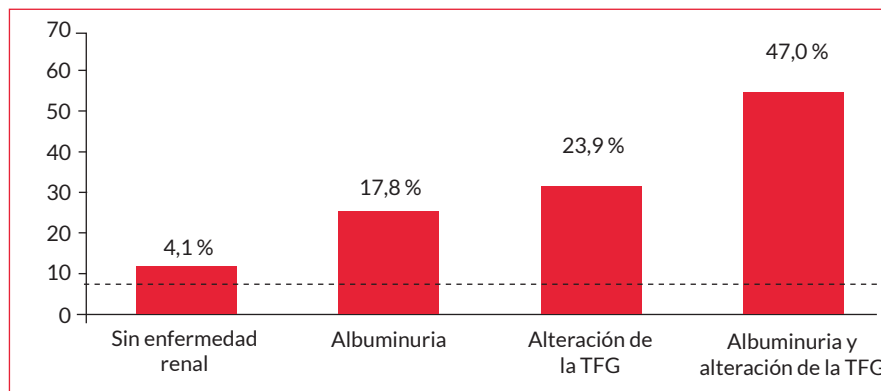
Un reciente estudio analizó el riesgo de ICTUS en pacientes con enfermedad renal y diabetes mellitus en los pacientes incluidos en el estudio ACCORD. El estudio concluyó que un CAC más alto y una TFGe más baja se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. En comparación con CAC < 30 mg/g, la albuminuria moderada y la albuminuria grave se asociaron con riesgos crecientes de accidente cerebrovascular

(HR 1,61 [IC del 95 % 1,12-2,32] y 2,29 [IC del 95 % 1,39-3,80], respectivamente). Los participantes con estadios más altos de ERC tenían una mayor incidencia acumulada de accidente cerebrovascular en comparación con aquellos con estadios más bajos. La asociación entre la ERC y el accidente cerebrovascular fue mayor entre los participantes más jóvenes (< 62 años), mientras que no se observó una asociación significativa entre los de 62 años o más<sup>21</sup>.

La presencia de albuminuria, sobre todo en rango de albuminuria severamente aumentada (CAC > 300 mg/g), se asocia con disfunción tanto sistólica como diastólica del ventrículo izquierdo, en comparación con un CAC en rango de albuminuria levemente aumentada (CAC < 30 mg/g)<sup>8</sup>. Se ha demostrado que la albuminuria se asocia con mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca<sup>10</sup>. A su vez, el riesgo de insuficiencia cardíaca se duplica aproximadamente en pacientes con TFGe inferiores a 60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> en comparación con las personas con TFGe conservadas<sup>22</sup>. A medida que aumenta la severidad de la enfermedad renal, la prevalencia de insuficiencia cardíaca también lo hace, siendo la enfermedad renal un factor independiente para el desarrollo de insuficiencia cardíaca con aumento del riesgo cardiovascular y la mortalidad<sup>23</sup>.

El riesgo de mortalidad también aumenta de forma significativa entre las personas con DM y ERC y tanto la albuminuria

**Figura 3.** Mortalidad a diez años en pacientes con DM2 por manifestación de enfermedad renal.



Fuente: Afkarian *et al.*<sup>24</sup>

como el deterioro de la TFG se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular o por cualquier causa (Figura 3)<sup>24</sup>.

### MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS EN ERC Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los mecanismos fisiopatológicos que definen el vínculo entre la enfermedad renal y cardiovascular no se conocen por completo. Los pacientes con ERC a menudo presentan factores de riesgo cardiovascular clásicos como la hipertensión arterial, dislipemia o DM, pero la presencia de estos factores de riesgo no puede explicar de manera global el aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular que se ha demostrado en la ERC. La ERC causa sobrecarga de presión secundaria a la hipertensión, rigidez vascular y sobrecarga de volumen que aumenta el estrés de la pared del ventrículo izquierdo. Estos factores pueden resultar en el desarrollo de cardiomiopatía e insuficiencia ventricular izquierda.

Algunos biomarcadores que están implicados en la compleja relación entre el riñón y el corazón son:

- **Albuminuria:** se ha propuesto que la albuminuria es el resultado de una disfunción global del endotelio vascular. Sin embargo, la relación causal aún debe aclararse, ya que no está claro si la albuminuria causa disfunción endotelial o viceversa. Se piensa que el paso de la albúmina a través del glomérulo refleja una fuga transvascular generalizada de albúmina y posiblemente de otras partículas de lipoproteínas hacia la pared arterial, lo que contribuye a la aterosclerosis.
- **Óxido nítrico:** estudios recientes han demostrado el papel de la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico

en el desarrollo de la disfunción endotelial. El óxido nítrico tiene propiedades vasodilatadoras, antiplaquetarias, antiproliferativas, reductoras de la permeabilidad y antiinflamatorias, y la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico se ha implicado en el desarrollo tanto de proteinuria como de enfermedades cardiovasculares. En pacientes con ERC la expresión de la óxido nítrico sintasa, enzima que produce óxido nítrico a nivel endovascular, está regulada a la baja.

- **Marcadores proinflamatorios:** la ERC es un estado inflamatorio crónico y la inflamación crónica juega un papel importante en la patogenia de la aterosclerosis. Se ha demostrado que los niveles de interleucina (IL) 1, IL6, factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) y proteína C reactiva (PCR) son inversamente proporcionales al nivel de función renal y aumentan con niveles más altos de albuminuria. Niveles altos de estos marcadores se asocian con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.
- **Adiponectina:** la adiponectina es un biomarcador del síndrome metabólico que está estrechamente relacionado con la enfermedad renal. Los niveles de adiponectina están inversamente relacionados con varios parámetros como el índice de masa corporal o los niveles de glucosa, por lo que esta se encuentra disminuida en la obesidad y la DM. Parece tener un papel protector a través de efectos antiateroscleróticos, sensibilizantes a la insulina, antioxidantes y antiinflamatorios en el endotelio vascular, y puede reducir la albuminuria al estabilizar también la función de los podocitos. Niveles bajos de adiponectina se asocian con fibrosis renal, albuminuria y con enfermedad arterial coronaria.

Otros factores que contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con ERC son el aumento del sistema

renina angiotensina y del sistema nervioso simpático, anemia, hiperfosfatemia, calcificación vascular y deficiencia de vitamina D<sup>7,10</sup>.

La prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica generalmente se centra en el control de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Sin embargo, en vista del aumento progresivo del riesgo

cardiovascular asociado al desarrollo de enfermedad renal, la prevención de la disfunción renal debe verse como un objetivo prioritario. Las estrategias de tratamiento que retrasan o incluso detienen la pérdida progresiva de la función renal y la aparición o progresión de albuminuria, podrían no solo posponer la necesidad de diálisis o trasplante de riñón, sino también atenuar el riesgo cardiovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4S):S1-S115.
- Stephens JW, Brown KE, Min T. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: Implications for managing glycaemic control, cardiovascular and renal risk. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22 Suppl 1:32-45.
- Martínez-Castelao A, Soler MJ, Górriz Teruel JL, Navarro-González JF, Fernández-Fernández B, de Álvaro Moreno F, et al. Optimizing the timing of nephrology referral for patients with diabetic kidney disease. *Clinical Kidney Journal.* 2021;14:5-8.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017;376:1407-18.
- Pálsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(3):273-80.
- Penno G, Solini A, Bonora E, Orsi E, Fondelli C, Zerbini G, et al. Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Defining the contribution of chronic kidney disease to all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Acta Diabetol.* 2018;55(6):603-612.
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339-52.
- Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Kidney Int.* 2005;68(1):228-3.
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Biló HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662-73.
- Lessey G, Stavropoulos K, Papademetriou V. Mild to moderate chronic kidney disease and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:365-373.
- Cea Soriano L, Johansson S, Stefansson B, Rodríguez LA. Cardiovascular events and all-cause mortality in a cohort of 57,946 patients with type 2 diabetes: associations with renal function and cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:38.
- Ren H, Zhao L, Zou Y, Wang Y, Zhang J, Wu Y, et al. Association between atherosclerotic cardiovascular diseases risk and renal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail.* 2021;43(1):477-487.
- Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, Larsen TB, Overvad TF, Lip GY, et al. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events and Mortality in a General Population of Patients with Type 2 Diabetes Without Cardiovascular Disease: A Danish Cohort Study. *Am J Med.* 2020;133(6):e269-e279.
- Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
- Rodríguez-Poncelas A, Coll-De Tuero G, Turrò-Garriga O, Barrot-de la Puente J, Franch-Nadal J, Mundet-Tuduri X. Impact of chronic kidney disease on the prevalence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol.* 2014;15:150.
- Pavkov ME, Collins AJ, Coresh J, Nelson RG. *Kidney Disease in Diabetes.* In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al. *Diabetes in America.* 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018.
- Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, Koye DN, Shaw JE. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(1):122-129.
- Khunti K, Hertz CL, Husemoen LLN, Mocevic E, Nordsborg RB, Piltoft JS, et al. Cardiovascular risk factors early in the course of treatment in people with type 2 diabetes without established cardiovascular disease: A population-based observational retrospective cohort study. *Diabet Med.* 2022;39(3):e14697.
- Papademetriou V, Zaheer M, Doumas M, Lovato L, Applegate WB, Tsioufis C, et al. Cardiovascular Outcomes in Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes: Impact of Blood Pressure Level and Presence of Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2016;43(4):271-80.

20. Kang M, Kwon S, Lee J, Shin JI, Kim YC, Park JY, et al. Albuminuria within the Normal Range Can Predict All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality. *Kidney360*. 2021;3(1):74-82.
21. Kaze AD, Jaar BG, Fonarow GC, Echouffo-Tcheugui JB. Diabetic kidney disease and risk of incident stroke among adults with type 2 diabetes. *BMC Med*. 2022;20(1):127.
22. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1307-15.
23. González-Robledo G, Jaramillo Jaramillo Josep Comín-Colet M. Diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica. *Rev Colomb Cardiol*. 2020;27(S2):3-6.
24. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(2):302-8.