

Diabetes y enfermedad renal

Antonio Rodríguez Poncelas

Médico de familia. EAP Anglès (Girona). Unidad de Investigación, Institut d'Assistència Sanitària. Salt (Girona)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema frecuente de salud pública en todo el mundo debido a las complicaciones cardiovasculares y por la evolución a enfermedad renal terminal (ERT). Ambas complicaciones incrementan los cuidados y los costes sanitarios. El diagnóstico precoz de la ERC podría enlentecer su progresión, prevenir complicaciones y reducir las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad.

Las pruebas para la detección de la ERC son simples, tienen un bajo coste y están disponibles en atención primaria. La National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative recomienda realizar el cribado en todos los pacientes con alto riesgo de presentar ERC, incluyendo los diabéticos e hipertensos, mediante la determinación del filtrado glomerular y el cociente albúmina/creatinina en una muestra de la primera orina de la mañana.

A continuación se describen cinco estudios presentados en la mesa de la 47th EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting 2011 sobre nefropatía: epidemiología y ensayos clínicos, que pueden ser útiles en la atención primaria.

ASOCIACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL NORMOALBUMINÚRICA CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) la prevalencia de la insuficiencia renal normoalbuminúrica (filtrado glomerular estimado [FGe] < 60 ml/min/1,73 m² sin albuminuria) está aumentando en todo el mundo. Las implicaciones pronósticas de este fenotipo sobre la enfermedad cardiovascular (ECV) y la evolución a estadios más avanzados de ERC no están bien definidas.

Se utilizaron los datos de la cohorte del estudio RIACE (Renal Insufficiency and Cardiovascular Events), 15.773 pa-

cientes con DM2. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación de la insuficiencia renal normoalbuminúrica con los factores de riesgo cardiovascular y la prevalencia de episodios cardiovasculares principales.

Del total de la muestra, 9.865 diabéticos (62,6%) no presentaron ERC; 2.949 (18,7%) mostraron ERC en estadios 1-2 (FGe > 60 ml/min/1,73 m² y presencia de albuminuria) y 2.959 (18,8%) mostraron ERC en estadios 3-5 (FGe < 60 ml/min/1,73 m², con o sin albuminuria).

Entre los participantes con insuficiencia renal (FGe < 60 ml/min/1,73 m²), el 56,6% era normoalbuminúricos y el 43,4% presentaba albuminuria (el 30,8% microalbuminuria y el 12,6% macroalbuminuria). Durante el seguimiento se observó al menos un episodio cardiovascular agudo importante en 3.654 pacientes (37,0%). Estos episodios fueron más frecuentes en los pacientes de mayor edad, en los diabéticos varones, en los tratados con insulina, en los diabéticos de mayor evolución, si tenían valores elevados de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y triglicéridos, y cifras bajas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, si tenían albuminuria, valores de FGe bajos, ERC y retinopatía.

Los pacientes con FGe reducido normoalbuminúricos presentaron una mayor asociación con la aparición de episodios cardiovasculares que los pacientes con FGe normal con micro o macroalbuminuria (*odds ratio* [OR]: 1,52; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,34-1,73 frente a OR: 1,20; IC del 95%: 1,08-1,33), pero menor que los pacientes con FGe reducido y albuminuria (OR: 1,90; IC del 95%: 1,66-2,19). Curiosamente, la insuficiencia renal normoalbuminúrica se asoció con más fuerza con los episodios coronarios (infarto de miocardio y/o revascularización coronaria) que las otras dos formas de ERC (insuficiencia renal con albuminuria y FGe normal con albuminuria), mientras que la asociación de la insuficiencia renal normoalbuminúrica con los episodios de enfermedad vascular cerebral (ictus y/o revascularización carotídea) y de enfermedad vascular periférica (úlceras/

gangrena/amputación y/o revascularización de las extremidades inferiores) fue inferior a la de las otras dos formas de ERC.

Este estudio de cohorte muestra que la insuficiencia renal normoalbuminúrica en la DM2 está fuertemente asociada con los episodios coronarios.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y RIESGO DE MORTALIDAD ENTRE LOS DIABÉTICOS DE MAYOR EDAD

Una disminución de la función renal y de la albuminuria se asocia con mayor mortalidad en los pacientes con DM2. No está claro si esta asociación es similar en los diabéticos de mayor edad. Ése fue el objetivo del presente estudio. Un total de 1.022 pacientes atendidos en la atención primaria de 60 o más años con DM2 participaron en el estudio ZODIAC (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care). Los datos sobre mortalidad se recogieron en el año 2009.

Tras un seguimiento medio de 10 años, 537 de los 1.022 pacientes murieron (el 42% debido a causas cardiovasculares). En los pacientes de 60-75 años, un FGe reducido se asoció con una mayor mortalidad cardiovascular (*hazard ratio* [HR]: 3,05; IC del 95%: 1,44-6,47 si el FGe era inferior a 45 ml/min/1,73 m², y HR: 1,69; IC del 95%: 1,02-2,79 para los FGe de 45 a 60 ml/min/1,73 m²).

En los pacientes mayores de 75 años el aumento de la mortalidad cardiovascular se observó sólo cuando el FGe

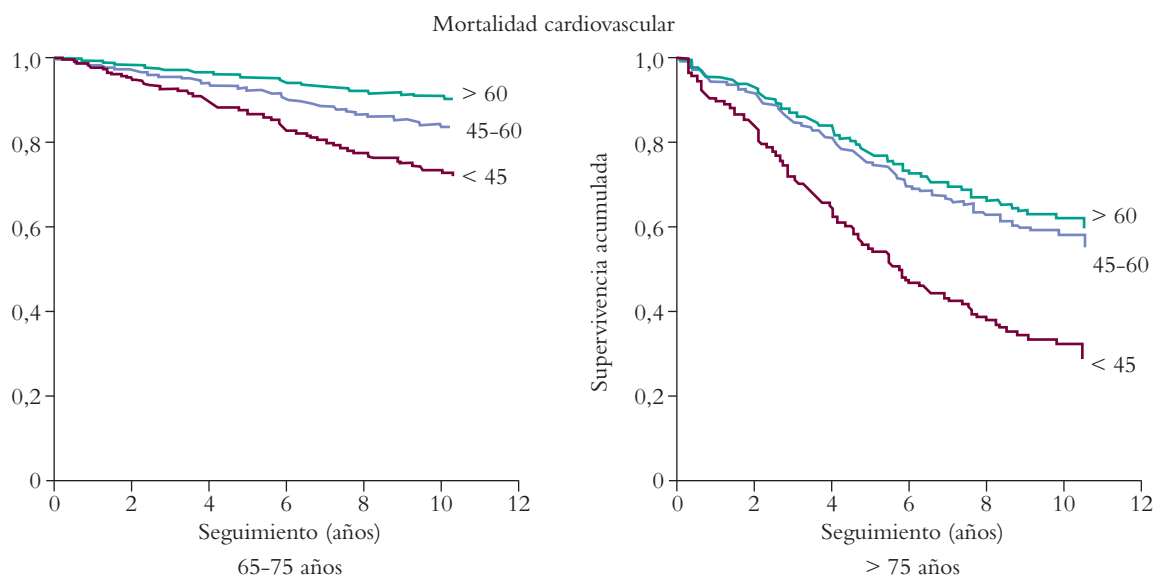
según las fórmulas de CG (Cockcroft-Gault) o MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) fueron < 45 ml/min/1,73 m², HR: 1,93 (IC del 95%: 1,93-3,64) y HR: 2,27 (IC del 95%: 1,37-3,78), respectivamente.

En comparación con los participantes de 60-75 años con un FGe (MDRD) > 60 ml/min/1,73 m² sin albuminuria, las HR ajustadas para la mortalidad cardiovascular fueron 2,59 (IC del 95%: 1,23-5,45) para las personas con insuficiencia renal MDRD (45-60 ml/min/1,73 m² sin albuminuria, y 3,91 (IC del 95%: 1,91-8,02) para aquellos con un MDRD de 45-60 ml/min/1,73 m² con albuminuria. Para los participantes mayores de 75 años, las HR fueron de 1,23 (0,61-2,42) y 2,12 (1,06-4,25), respectivamente. Según los resultados de este estudio, los pacientes mayores de 75 años con un FGe de 45 a 60 ml/min/1,73 m² no presentan un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa ni una mayor mortalidad cardiovascular. En cambio, la albuminuria está fuertemente asociada con un aumento de la mortalidad total y de la mortalidad cardiovascular en todos los niveles de FGe, incluso en los pacientes de edad avanzada (figura 1).

CONTROL GLUCÉMICO INTENSIVO Y ENFERMEDAD RENAL TERMINAL: NUEVOS DATOS DEL ESTUDIO ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE

Los niveles de glucosa en sangre se han relacionado con el riesgo de enfermedad renal, pero los efectos del control

Figura 1: Enfermedad renal crónica y riesgo de mortalidad en ancianos con diabetes



intensivo de la glucosa en los resultados principales a nivel renal en personas con diabetes no están claros.

En este análisis del estudio Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) se compararon los efectos de una reducción intensiva de la glucosa ($HbA_{1c} < 6,5\%$) administrando gliclazida con un tratamiento estándar ($HbA_{1c} < 7\%$) en los episodios renales principales. Tras un seguimiento medio de cinco años, el riesgo de ERT fue significativamente menor en el grupo de control intensivo de la glucosa en comparación con el grupo de tratamiento estándar (HR: 0,35; IC del 95%: 0,15-0,83; $p = 0,02$). Se observó una tendencia no significativa hacia el beneficio por muerte de causa renal (HR: 0,85; IC del 95%: 0,45-1,63; $p = 0,63$) y hacia la variable combinada de muerte por insuficiencia renal terminal y muerte por causa renal (HR: 0,64, IC del 95%: 0,38-1,08; $p = 0,09$). No se observó un beneficio claro sobre la duplicación de los valores de creatinina (HR: 1,15; IC del 95%: 0,82-1,63; $p = 0,42$) ni sobre la duplicación sostenida de la creatinina (HR: 0,83; IC del 95%: 0,54-1,27; $p = 0,39$). Una reducción intensiva de glucosa en la sangre mediante la administración de gliclazida redujo el riesgo de ERT en el estudio ADVANCE, pero no se observó un beneficio claro sobre los resultados renales principales.

EFFECTOS DEL CONTROL INTENSIVO DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y SU RELACIÓN CON EL CONTROL DE LA GLUCEMIA SOBRE LAS COMPLICACIONES MICROVASCULARES, EN EL ESTUDIO ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES

La reducción de la presión arterial (PA) y la glucemia en la sangre disminuyen algunas complicaciones microvasculares de la DM2, pero los datos sobre los efectos combinados de ambas intervenciones son escasos. En este estudio se muestran los efectos del control intensivo de la PA sola y el control intensivo de la PA y de la glucemia sobre las complicaciones microvasculares. Los resultados previamente especificados incluyeron una variable compuesta de complicaciones microvasculares (renales, oculares y nervios periféricos).

Durante un seguimiento medio de 4,7 años, las complicaciones microvasculares aparecieron en 527 de los 4.733 participantes, un 11,4% en el grupo intensivo de control de la PA y el 10,9% en el grupo estándar de control de la PA (HR: 1,08; IC del 95%: 0,91-1,28). Mientras que el control intensivo de la glucemia redujo la incidencia de la macroalbuminuria y otras complicaciones microvasculares, el control intensivo de la PA sólo redujo la presentación de microalbuminuria

(HR: 0,84; IC del 95%: 0,72-0,97). No se observó interacción entre las reducciones observadas en las complicaciones microvasculares con el control glucémico intensivo y el grupo de tratamiento de la PA. En el presente estudio no se apreció un efecto beneficioso adicional con el tratamiento intensivo combinado (control glucémico y PA).

ASOCIACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR, Y SEGURIDAD DEL FENOFIBRATO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

La función renal predice la ECV en la DM2. El tratamiento con fenofibrato aumenta la creatinina plasmática. En el estudio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) se examinó el efecto de los cambios de la función renal en el riesgo de ECV, y las consecuencias de la administración del fenofibrato en pacientes con insuficiencia renal moderada, donde la seguridad del tratamiento es incierta. Un total de 9.795 pacientes, de 50-75 años con DM2, fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con fenofibrato o placebo.

Los episodios de ECV se asociaron fuertemente con la disminución del FGe (HR: 1,44; IC del 95%: 1,2-1,8; $p < 0,001$) y con la albuminuria (HR: 1,3; IC del 95%: 1,2-1,5; $p < 0,001$). La disminución del FGe y la presencia de albuminuria están fuertemente asociadas, de forma independiente, con el riesgo de ECV. La mejoría del FGe y de la albuminuria se relacionó con un menor riesgo de ECV. El fenofibrato no causó daño renal y no produjo nuevas lesiones renales cuando se utilizó en pacientes con insuficiencia renal moderada (FGe: 30-59 ml/min/1,73 m²).

PUNTOS CLAVE

- La mayoría de los pacientes con DM2 no presentan albuminuria, pero aquellos que evidencian una disminución del FGe tienen una mayor morbimortalidad, con diferencias en la afectación de los órganos diana según presenten disminución del FGe, albuminuria o ambas. La insuficiencia renal normoalbuminúrica se asocia con un mayor número de episodios coronarios (infarto de miocardio y/o revascularización coronaria), mientras que las otras dos formas de ERC (insuficiencia renal con albuminuria y FGe normal con albuminuria) muestran una mayor asociación con los episodios de enfermedad vascular cerebral y de enfermedad vascular periférica.

- Con el envejecimiento se produce una disminución del FGe y es difícil diferenciar lo que sería un proceso fisiológico propio de la edad de lo patológico, de ahí que sea importante la observación que los pacientes mayores de 75 años con un FGe de 45 a 60 ml/min/1,73 m² no presentan un mayor riesgo de mortalidad. En cambio, la presencia de albuminuria está asociada con un aumento de la mortalidad en todos los niveles de FGe, incluso en los pacientes de edad avanzada. La edad no debería ser una limitación para continuar el cribado de la albuminuria en los diabéticos.
- Llama la atención que un control intensivo de la glucemia, aunque redujo el riesgo de ERT en el estudio ADVANCE, no mostró un beneficio claro sobre los resultados renales principales.
- El estudio ADVANCE había mostrado los efectos aditivos del control estricto de la glucemia y la PA a nivel renal, en cambio en el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) no se observó un efecto beneficioso adicional con el tratamiento intensivo combinado (control intensivo de la glucemia y de la PA).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1-266.
- Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489-95.
- Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55:1832-9.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
- Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4249.doi:10.1136/bmj.c4249.
- James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010;375:1296-309.
- Kastarinen M, Juutilainen A, Kastarinen H, Salomaa V, Karhapää P, Tuomilehto J, et al. Risk factors for end-stage renal disease in a community-based population: 26-year follow-up of 25,821 men and women in eastern Finland. *J Intern Med* 2010;267:612-20.
- Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011;54:280-90.
- Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2011;54:32-43.
- Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al.; for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011;29:1802-9.