



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO INTEGRAL TERAPÉUTICO DE LA
ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

BETANCOURT VERA EDGAR VICENTE
MÉDICO

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO INTEGRAL TERAPÉUTICO DE
LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

BETANCOURT VERA EDGAR VICENTE
MÉDICO

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO INTEGRAL TERAPÉUTICO DE LA
ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

BETANCOURT VERA EDGAR VICENTE
MÉDICO

CHU LEE ANGEL JOSE

MACHALA, 27 DE JUNIO DE 2022

MACHALA
27 de junio de 2022

ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO INTEGRAL TERAPEÚTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

por Edgar Vicente Betancourt Vera

Fecha de entrega: 16-jun-2022 11:05p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1858306395

Nombre del archivo: BETANCOURT_EDGAR_-_UTMACH.docx (77.99K)

Total de palabras: 5231

Total de caracteres: 29123

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, BETANCOURT VERA EDGAR VICENTE, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO INTEGRAL TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 27 de junio de 2022



BETANCOURT VERA EDGAR VICENTE
0704783620

ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO INTEGRAL TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

RESUMEN.

Introducción: La enfermedad renal diabética (ERD) se considera una complicación renal de gran importancia, sobre todo de largo plazo de la diabetes mellitus tipo 2 principalmente, así mismo es la condición principal para el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) y sobre todo condición terminal, a nivel global. Afecta alrededor del 40% de los pacientes con DM2 y un 30% pacientes con DM1. **Objetivo:** Identificar las nuevas perspectivas del abordaje terapéutico de la enfermedad renal diabética, mediante el análisis de información científica de medicina basada en evidencia, para la comprensión terapéutica adecuada, y disminuir la progresión de la misma, mejorando la calidad de vida de la población. **Metodología:** El presente estudio se trata de una revisión sistemática bibliográfica de diferentes artículos científicos de los últimos 5 años, de medicina basada en evidencia, de múltiples repositorios digitales de alto impacto en salud (Scopus, Pubmed, Medigraphic, Elsevier, Cochrane) y literatura científica de medicina interna, endocrinología y nefrología. **Conclusión:** En la actualidad existen nuevos fármacos específicos y con mayor tendencia a la nefroprotección, entre los hipoglucemiantes recientemente aparecidos y con gran potencial renal y cardiovascular son los inhibidores de SGLT2, los inhibidores de GLP 1 y los inhibidores de DPP 4; estos grupos farmacológicos en una terapéutica sola o combinada en sinergia, han demostrado una calidad clínica importante en el perfil renal y cardiovascular, mejorando la calidad de vida de la población diabética, e incluso no diabética.

Palabras clave: Diabetes, Enfermedad Renal Diabética, Nefrología, Terapéutica.

UPDATE ON INTEGRATED THERAPEUTIC MANAGEMENT OF DIABETIC KIDNEY DISEASE

ABSTRACT.

Introduction: Diabetic kidney disease (DKD) is considered a renal complication of great importance, especially long-term of mainly type 2 diabetes mellitus, likewise it is the main condition for the development of chronic kidney disease (CKD) and especially terminal condition, globally. It affects about 40% of patients with DM2 and 30% of patients with DM1. **Objective:** To identify the new perspectives of the therapeutic approach to diabetic kidney disease, through the analysis of scientific information of evidence-based medicine, for an adequate therapeutic understanding, and to decrease its progression, improving the quality of life of the population. **Methodology:** The present study is a systematic bibliographic review of different scientific articles from the last 5 years, of evidence-based medicine, from multiple high-impact digital repositories in health (Scopus, Pubmed, Medigraphic, Elsevier, Cochrane) and scientific literature in internal medicine, endocrinology and nephrology. **Conclusion:** At present there are new specific drugs with a greater tendency to nephroprotection, among the recently appeared hypoglycemic agents with great renal and cardiovascular potential are SGLT2 inhibitors, GLP 1 inhibitors and DPP 4 inhibitors; these pharmacological groups in a single or combined therapy in synergy, have demonstrated an important clinical quality in the renal and cardiovascular profile, improving the quality of life of the diabetic population, and even non-diabetic.

Key words: Diabetes, Diabetic Renal Disease, Nephrology, Therapeutics.

ÍNDICE.

| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN. | 6 |
| DESARROLLO. | 8 |
| DIABETES MELLITUS. | 8 |
| - Epidemiología. | 8 |
| - Clasificación. | 9 |
| - Fisiopatología. | 10 |
| - Clínica. | 11 |
| - Prevención. | 13 |
| ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA. | 14 |
| - Epidemiología. | 15 |
| - Factores de riesgo. | 15 |
| - Etiopatogenia y fisiopatología. | 16 |
| - Clínica y diagnóstico. | 16 |
| - Prevención. | 17 |
| ABORDAJE TERAPÉUTICO ACTUAL Y FUTURA DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA. | 18 |
| - Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). | 18 |
| - Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM). | 18 |
| - Inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2 (ISGLT2). | 19 |
| - Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR - GLP 1). | 19 |
| - Inhibidores de la dipeptidil peptidasa (IDPP4). | 20 |
| - Antagonistas del receptor A de ET1. | 20 |
| - Inhibidor de la cinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK1). | 21 |
| - Agente antiinflamatorio con efecto nefroprotector. | 21 |
| - Inhibidores de PKC. | 22 |
| - Activador VDR. | 22 |
| - Metil bardoxolona. | 22 |
| - Alopurinol. | 23 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| - Inhibidor del Rho quinasa (ROCK). | 23 |
| CONCLUSIÓN. | 24 |
| RECOMENDACIONES. | 25 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. | 25 |

LISTA DE TABLAS.

| | |
|--|----|
| Tabla 1: Clasificación de diabetes mellitus, según los parámetros metabólicos. | 10 |
| Tabla 2: Factores de riesgo modificables y no modificables de la diabetes mellitus. | 12 |
| Tabla 3: Diagnóstico de diabetes mellitus, según ADA 2022. | 14 |
| Tabla 4: Complicaciones agudas y crónicas en diabetes mellitus. | 16 |

LISTA DE ABREVIATURAS.

ADA: Asociación Americana de Diabetes.

ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes.

ARA II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II

DM: Diabetes Mellitus.

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1.

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

ERD: Enfermedad Renal Diabética.

FID: Federación Internacional de la Diabetes.

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

IMC: Índice de Masa Corporal.

INEC: Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos.

MSP: Ministerio de Salud Pública.

ND: Nefropatía Diabética.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.

INTRODUCCIÓN.

En todo el mundo, es un desafío sanitario creciente la diabetes mellitus (DM) e impone una carga sanitaria pública de gran índole social y cultural¹. Es una condición clínica que actualmente se la considera como pandemia, debido a su acelerado crecimiento a nivel global, con un mayor énfasis en países que aún no cuentan con programas estratégicos de salud enfocados en entidades metabólicas, o en condiciones socioeconómicas bajas². La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la entidad clínica más frecuente y constituye cerca del 90% de los casos y alrededor del 10% la diabetes mellitus tipo 1 (DM1)³.

La diabetes mellitus desencadena complicaciones endoteliales macro y microvasculares, por lo cual, la enfermedad renal diabética se considera como la condición patológica más habitual que se desarrolla en este tipo de pacientes⁴. Es una de las entidades nosológicas más complejas y conllevan un abordaje multidisciplinario tanto de endocrinología, cardiología, nefrología, oftalmología, entre otras especialidades, para poder establecer un correcto seguimiento y tratamiento adecuado, con la finalidad de disminuir el tiempo de aparición de complicaciones⁵.

La enfermedad renal diabética (ERD) se considera una complicación renal de gran importancia, sobre todo en la DM2 principalmente, pero a largo plazo; así mismo es la condición principal para desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) y sobre todo condición terminal, a nivel global. Afecta alrededor del 40% de los pacientes con DM2 y un 30% pacientes con DM1⁶.

La biopsia renal es un examen histopatológico de estándar de oro, sin embargo, debido a la naturaleza invasiva del mismo estudio en razón, no se suele practicar con frecuencia en estos tipos de pacientes, sobre todo por su condición clínica, pudiéndose así poder diagnosticar con claridad la nefropatía diabética como tal, la cual es el daño histopatológico a nivel renal en pacientes con una historia de gran data evolutiva de diabetes mellitus; estableciéndose así por medio de una correcta anamnesis, examen físico, antecedentes patológicos de los pacientes y marcadores de laboratorio, un diagnóstico clínico temprano y oportuno de enfermedad renal diabética⁵.

En los reportes del 2019, determina la Organización Mundial de la Salud (OMS), a nivel mundial, la morbilidad de DM es del 9,3% de la población mundial, correspondiente a 460 millones de individuos que cursan esta condición clínica, estimándose que para el año 2030 se cerca del 13% de la población global se verá afectada. En relación a la mortalidad el reporte de la OMS del año 2016 manifiesta que la diabetes fue la causante de 1.6 millones de fallecidos, de las cuales alrededor de la mitad de dichas defunciones fueron antes de los 70 años⁷.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), en las Américas, se manifiesta que para el año 2019, se reporta 62 millones de personas afectadas por diabetes mellitus, de las cuales se reporta una mortalidad 244 mil muertes; estimándose así que para el año 2040 se alcance una morbilidad cercana a 109 millones de personas⁷.

La encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) en el año 2012, ejecutado en Ecuador, reporta una prevalencia de 2,7% de diabetes mellitus en la población ecuatoriana, y así mismo se reporta que padecen de diabetes, uno de cada diez ecuatorianos. En 2017 el instituto ecuatoriano de estadísticas y censos (INEC) manifiesta que 5064 fallecidos en Ecuador, siendo en este año la segunda causa de mortalidad general en este país⁸.

Existe una gran heterogeneidad en la fisiopatología y respuesta terapéutica de los pacientes que presentan enfermedad renal diabética y el avance de esta enfermedad, sin embargo, se ha estudiado a cabalidad que los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARAI), se establecen como los fármacos de primera línea para reducir el establecimiento de una injuria renal del paciente diabético, a pesar de esto, debido al uso generalizado de estos fármacos, se han visto limitados y con poca utilidad en la progresión de la ERD⁹.

Por lo cual el abordaje terapéutico del desarrollo de la enfermedad renal diabética, orienta a ser individualizado con enfoque en establecer un buen pronóstico y terapia optima a cada paciente en particular, promoviendo el mayor beneficio clínico para el paciente, con la meta de mejorar la vida del paciente, encontrándose nuevas perspectivas de opciones terapéuticas integrales de la enfermedad renal diabética, como se detalla en la realización de esta revisión bibliográfica¹⁰.

El objetivo de este estudio descriptivo es identificar las nuevas perspectivas del abordaje terapéutico de la enfermedad renal diabética, mediante el análisis de información científica de medicina basada en evidencia, para la comprensión terapéutica adecuada, y disminución de la progresión de la nefropatía.

DESARROLLO.

DIABETES MELLITUS.

Es una condición clínica con múltiples complicaciones severas a largo plazo, establecida por una hiperglucemia crónica con distintas alteraciones metabólicas a expensas de un trastorno en la producción por parte del islote de Langerhans, a través de sus células beta en el páncreas de insulina, disminuyendo la misma, provocando su escasos o resistencia¹¹.

- Epidemiología.

Actualmente es una pandemia, que forma parte de las enfermedades crónicas no transmisibles, considerado diabetesidad, una problemática de salud a nivel mundial¹².

Un estudio de datos revisados en el 2017 por la Federación Internacional de la Diabetes (FID), determinó que aproximadamente 425 millones de individuos se encuentran con diabetes mellitus, en edades comprendidas entre 20 y 79 años¹³.

- Clasificación.

De forma clásica y contemporánea, se la puede clasificar en tres grandes grupos principalmente: DM1, DM2 y diabetes gestacional¹⁴.

Diabetes mellitus tipo 1: ocurre preferentemente en un 7 a 10% de los afectados con diabetes mellitus, principalmente en la etapa de la infancia y adolescencia, su característica es la insulino-dependencia, es decir se tiene una incapacidad de producir insulina a través de las células beta de islotes de langerhams del páncreas, debido a una destrucción de los mismos de carácter autoinmune. (9) En su terapéutica la base fundamental es la insulina, debido a la falta de la misma en el organismo. Su riesgo de complicación más frecuente es la cetoacidosis diabética¹⁵.

Diabetes mellitus tipo 2: se presenta en un 90 – 95 % de los individuos diabéticos, manifestada en adultos, se trata de una entidad nosológica insulino-resistente, es decir, el páncreas si produce la hormona insulina, sin embargo, esta hormona no se produce en cantidades adecuadas, o no es capaz de ayudar a metabolizar la cantidad de glucosa presente en el organismo, necesiándose cada

vez mayor cantidad de esta hormona; generalmente su terapéutica se basa en antidiabéticos orales¹⁶. Su complicación más frecuente son las lesiones renales¹⁵.

Diabetes gestacional: condición clínica de presentación durante el embarazo, a expensas de una presencia de glucosa sanguínea en niveles elevados¹⁷. El 90% de las mujeres gestantes que presentaron hiperglucemia se diagnosticaron como diabetes gestacional, y las restantes fueron diabetes mellitus tipo 2¹⁶. Las complicaciones que pueden presentarse son tanto para la madre como para el feto o producto¹⁷.

Tabla 1: Clasificación de diabetes mellitus, según los parámetros metabólicos.

| Grupo | Nombre | Característica. |
|--------------|--|--|
| 1 | Diabetes autoinmune grave | Pacientes de grupo etario joven, relativamente bajo el IMC, deficiencia en el control metabólico, insuficiente producción de insulina, anti – GDA +. Se relaciona ampliamente con la diabetes mellitus tipo 1. |
| 2 | Diabetes con deficiencia grave de insulina | Similar al grupo 1, pero con un anti – GDA -, alta incidencia de retinopatía temprana, HbA1c elevada. |
| 3 | Diabetes grave resistente a la insulina | Se relaciona con la diabetes mellitus tipo 2, existe resistencia ampliamente a la insulina, se encuentra el IMC elevado, alta incidencia en nefropatía. |
| 4 | Diabetes leve relacionada con la obesidad | Pacientes jóvenes, presentan obesidad, no se evidencia resistencia a la insulina. |
| 5 | Diabetes leve relacionada con la edad | Pacientes adultos, se evidencian alteraciones metabólicas. |

Fuente: Hinden L, Kogot-Levin A, Tam J, Leibowitz G. Pathogenesis of diabetes-induced kidney disease: role of kidney nutrient sensing. FEBS J [homepage on the Internet] 2022;289(4):901–921. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33630415>.

En la actualidad la diabetes mellitus se puede estratificar en 5 subgrupos o clúster, según ciertos parámetros metabólicos de los pacientes: índice de masa corporal (IMC), hemoglobina glicosilada (HbA1c), anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (anti – GAD), evaluación del modelo homeostático 2 de la función de las células beta (HOMA 2 – B), evaluación del modelo homeostático de la resistencia a la insulina (HOMA 2 – IR), y la edad al momento del diagnóstico de la diabetes mellitus¹⁸.

Tabla 2: Factores de riesgo modificables y no modificables de la diabetes mellitus.

| Modificables | No Modificables |
|-----------------------|------------------------|
| Sobrepeso y Obesidad | Edad: >45 años |
| Sedentarismo | Raza: Afroamericanos |
| Hipertensión arterial | Historia familiar |
| Tabaquismo | Sexo: Masculino |

Fuente: Asociación latinoamericana de diabetes. ALAD [Homepage on the Internet]. In: Encyclopedia of Cancer. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011; p. 118–118. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-16483-5_167

- Fisiopatología.

En relación a que esta revisión sistemática se encuentra enfocada en la complicación microvascular más frecuente de la DM2, lo que es la enfermedad renal diabética, nos enfocaremos explícitamente de ahora en adelante para un desarrollo más explícito²⁰.

La hiperglucemia crónica y una resistencia a la insulina, debido a que se encuentra una secreción errónea de insulina por el páncreas, o captación de la misma por tejidos periféricos de forma

inadecuada, y así mismo una excesiva secreción de glucagón, es lo que da lugar a la diabetes mellitus tipo 2²¹.

La fisiopatología es multifactorial y diversa de la diabetes mellitus, viéndose integrado: factores ambientales, genéticos, epigenéticos y metabólicos²².

La disminución del transporte de glucosa a las células musculares, el incremento de la descomposición de la grasa, y aumento de la producción de glucógeno hepático, se estima que se debe a mecanismos en donde se elevan los niveles de ácidos grasos y citosinas pro inflamatorias en el plasma, lo que expresa la resistencia a la insulina²³.

Cuando existe la presencia de resistencia a la insulina, el organismo provoca un mecanismo compensador que es la hiperinsulinemia, sin embargo, en esta condición metabólica, se produce una baja captación y oxidación de moléculas de glucosa, a nivel de tejidos periféricos, sobre todo en el músculo y tejido adiposo²⁴.

La hiperglucogonemia y a su vez la expresión de una hiperglucemia, se debe a un exceso de glucosa, debido a una alteración en la homeostasis entre las células alfa y beta del páncreas, encargada de la secreción y producción de glucagón e insulina respectivamente²⁵.

- Clínica.

Cerca del 90% de los pacientes con DM2 son asintomáticos, y el hallazgo de esta condición clínica es accidental en laboratorios de rutina o en manejo de otras enfermedades en el paciente, sin embargo, el bajo porcentaje que presenta síntomas, suele manifestarse con: polifagia, poliuria, polidipsia, astenia, visión borrosa, parestesias de extremidades, pérdida de peso entre otras¹⁵.

El diagnóstico de diabetes mellitus, suele ser de forma ocasional o accidental en la mayoría de los individuos, debido a que sus síntomas son inespecíficos, por lo tanto, suele pasar desapercibido, así como también no se realizan pruebas de tamizaje metabólico de forma rutinaria, para poder identificar temprano y oportuno la diabetes¹⁴.

Cuando el individuo debuta con una sintomatología florida, es sinónimo de un cuadro moderado a grave, de alteración metabólica, así mismo hay que tener en cuenta las complicaciones que pueden

presentarse en estos pacientes, ya que se ha pasado por alto por un largo tiempo su condición de hiperglucemia crónica¹⁵.

Tabla 3: Diagnóstico de diabetes mellitus, según ADA 2022.

| | Tipo de prueba | Resultado | Aclaración |
|---|---|----------------------------|--|
| 1 | Glicemia basal (ayunas) | > 126 mg/dL. | Ayuno se define como la no ingesta calórica durante al menos 8 horas. Necesita prueba de confirmación. |
| 2 | Prueba de tolerancia oral a la glucosa. | A las 2 h: > 200 mg/dL. | La prueba debe realizarse con una carga de glucosa de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua, paciente en ayunas. Necesita prueba de confirmación. |
| 3 | Hemoglobina glicosilada. | HbA1c > 6.5 % (48mmol/mol) | Debe realizarse en un laboratorio certificado y estandarizado. Necesita prueba de confirmación. |
| 4 | Glucemia al azar. | > 200 mg/dL. | En pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia. No necesita prueba de confirmación, por si sola hace diagnóstico, en su primera localización. |

Fuente: American Diabetes Association. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care [homepage on the Internet] 2022;45(Supplement_1):S3–S3. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S3/138918/Professional-Practice-Committee-Standards-of

Tabla 4: *Complicaciones agudas y crónicas en diabetes mellitus.*

| | CRÓNICAS | | |
|------------------------------------|-----------------|--------------------------------|----------------|
| | Microvasculares | Macrovasculares | Mixto. |
| AGUDAS | | | |
| Hipoglucemias | Nefropatía | Enfermedad coronaria | Pie diabético |
| Cetoacidosis diabética | Neuropatía | Enfermedad arterial periférica | Lipodistrofia. |
| Estado hiperglucémico hiperosmolar | Retinopatía | Enfermedad cerebrovascular | |

Fuente: Asociación latinoamericana de diabetes. ALAD [Homepage on the Internet]. In: Encyclopedia of Cancer. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011; p. 118–118. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-16483-5_167

- **Prevención.**

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), recomienda en pacientes con sobrepeso y obesidad, en donde existe mayor riesgo de padecer diabetes mellitus, la reducción de peso de al menos el 10% de su peso corporal inicial, con la finalidad de lograr una meta objetiva de IMC de 18,5 a 24,9; para disminuir el riesgo de padecer esta condición clínica¹¹.

Mantener una forma de vida saludable, con base en nutrición adecuada y enfocada en cada individuo en particular, según las necesidades nutrimentales de cada paciente, así como la realización de ejercicios con movilidad corporal activa con una intensidad moderada o alta, según las condiciones de cada individuo, con una recomendación base de al menos 150 minutos de actividad física a la semana¹¹.

Mejorar las condiciones cardiovasculares, disminuyendo o reduciendo al mínimo posible los hábitos tóxicos, considerados no saludables, como lo son tabaquismo y alcoholismo, dichas condiciones

favorecen a un rápido incremento del daño cardiovascular, disminuyendo la esperanza de vida de los individuos, contribuyendo a un aumento en el riesgo de sufrir entidades nosológicas crónicas cardiovasculares, entre ellas la DM2¹⁴.

ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA.

La Enfermedad Renal Diabética (ERD), según la Asociación Colombiana de Nefrología e hipertensión arterial (Asocolnef); define como un síndrome clínico que se expresa con la presencia de una reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 60MI/MIN/1.73M2, o el establecimiento de albuminuria mayor a 300mg en orina recolectada en 24 horas o relación albúmina/creatinina mayor a 300mg/g, en pacientes con diabetes mellitus de base, y habiéndose realizado diferentes estudios clínicos y de laboratorio se descarta otras etiologías de enfermedad renal crónica (ERC)²⁶.

Tanto el inicio de la reducción de la funcionalidad nefrógena en los diabéticos puede deberse independientemente al desarrollo de la albuminuria, es decir que existe una divergencia entre la albuminuria y la tasa de filtración glomerular reducida²⁷. Debido a que el deterioro nefrológico del paciente diabético puede ser multifactorial, se puede adoptar la ERD como dos fenotipos: albuminúrico y no albuminúrico o deterioro renal progresivo²⁸.

Cabe destacar que la nefropatía diabética (ND) es el sinónimo de la enfermedad renal diabética, sin embargo, este término, se expresa únicamente cuando se ha realizado el diagnóstico histopatológico de ERD, en donde se determina los cambios morfológicos en la biopsia renal²⁹.

Lo correspondiente a la historia natural clásica de la ND, comienza con un establecimiento de microalbuminuria en pacientes diabéticos, que posteriores se progresa a macroalbuminuria, lo que condiciona la caída de la TFG, y con un posible desarrollo paralelo de retinopatía. (19) El principal factor pronóstico, de morbilidad y mortalidad, así como de deterioro cardiovascular en la enfermedad renal diabética es la albuminuria³⁰.

- **Epidemiología.**

Alrededor del 40% de los pacientes con DM2 y un 30% de DM1 son afectados a largo plazo su condición renal, lo que se establece la enfermedad renal diabética; siendo a su vez esta, una condición clínica para la progresión rápida de enfermedad renal crónica³¹.

Las enfermedades cardiovasculares, se han determinado como las principales complicaciones de mortalidad en la nefropatía diabética, así mismo la existencia de albuminuria es directamente proporcional al riesgo de mortalidad en estos pacientes, es decir, mientras mayor sea la expresión de la albuminuria, mayor riesgo de mortalidad y viceversa³².

- **Factores de riesgo.**

El establecimiento, progresión y desarrollo de la ERD es multifactorial, siendo uno de los principales componentes, el componente genético que generalmente se establece que es poligenético³³. Así mismo la etnia o raza también influye en el desarrollo de esta entidad clínica, de modo que los afroamericanos, nativos americanos y latinoamericanos tienen un mayor riesgo de morbilidad de ERD en comparación con otras etnias. Sin embargo, este dato clínico no es muy fidedigno debido a que a nivel mundial existe un sesgo en el diagnóstico y establecimiento de la ERD, por lo cual no se puede establecer con claridad la relación de los grupos étnicos y el desarrollo de esta enfermedad³⁴.

Existe también el riesgo de agrupamiento familiar, lo que se establece como un mayor riesgo de desarrollar ERD, en todos los pacientes con DM que presentan un familiar de primer grado con DM1 o DM2³⁵.

Dentro de la progresión de enfermedad renal diabética, existen factores de riesgo modificables: obesidad, dislipidemia, tabaquismo, alteraciones microvasculares, hipertensión arterial y nivel de albuminuria; así como factores de riesgo no modificables: genéticos, tiempo del diagnóstico de diabetes, género masculino, edad avanzada y raza afrodescendiente³⁶.

- Etiopatogenia y fisiopatología.

Existen 3 procesos que establecen la lesión renal en el ERD: lesión de la barrera o membrana de filtración glomerular por hiperfiltración, el estrés oxidativo, y la expansión del mesangio glomerular. El desarrollo de estas condiciones es multifactorial³⁶.

En los pacientes diabéticos, debido a los productos finales de glicación, se producen factores de crecimiento y alteraciones hormonales y hemodinámicas, lo que conlleva a la liberación de mediadores inflamatorios y especies reactivas de oxígeno, provocando a su vez una lesión por hiperfiltración glomerular lo que podría manifestarse como albuminuria o hipertensión³⁷.

La fibrosis y glomerulosclerosis son los resultados histopatológicos debido al depósito de matriz extracelular a nivel del mesangio, de la membrana basal glomerular y atrofia tubular. Los riñones de los pacientes con DM inicialmente aumentan 15% en promedio de tamaño³⁸.

En los últimos años, se ha establecido que algunos pacientes diabéticos, presentan una reducción de la TFG, sin pasar por la albuminuria, esto debido a que estos pacientes se ha determina que tiene un mejor control metabólico y cardiovascular, además que se le establecen fármacos nefroprotectores en su tratamiento inicial³⁹.

La vía actual de la ERD no albuminúrica, o deterioro renal progresivo, se establece que se implica lesiones a nivel tubulointersticial y vascular a nivel renal, lo que puede deberse a diferentes factores entre ellos: envejecimiento, obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia.

Debido a estas condiciones clínicas y patológicas en el desarrollo de la enfermedad renal diabética o nefropatía diabética, se ha establecido que actualmente existe dos fenotipos claramente identificados que son el albuminúrico y el no albuminúrico, debido al tipo de progresión y/o establecimiento de la ERD⁴⁰.

- Clínica y diagnóstico.

El tamizaje temprano de la ERD es fundamental que se realice anualmente en los pacientes diabéticos, en todos los pacientes con DM1 se debe realizar un cribado anual de albuminuria y TFG cinco años después de su diagnóstico, y los pacientes de DM2 desde el momento de su diagnóstico se debe hacer el tamizaje anual de la función renal³⁸.

Los pacientes con DM1 que debutan antes de los 5 años o después de los 25 años desde su diagnóstico inicial con albuminuria o fallo renal, es poco usual que sea una ERD, por lo cual debe investigarse otras causas de esa lesión renal. Así mismo estos pacientes con DM1 es habitual encontrar lesión renal asociada con retinopatía diabética, en caso de no encontrar un daño en la retina del paciente, se debe indagar a profundidad la etiología de la lesión renal establecida.³³

En los pacientes con DM2 es más difícil establecer un diagnóstico adecuado de ERD, debido a que no existe una línea temporal del desarrollo de la enfermedad establecida, la lesión renal puede presentarse en cualquier momento, incluso desde el diagnóstico inicial de la diabetes, así mismo la retinopatía diabética no se considera de frecuente asociación, alcanza hasta un 60% de asociación con la ERD³². Por lo cual, el personal sanitario debe establecer clínicamente bien el diagnóstico y descartar todas las posibles causas de lesión renal crónica, antes de promover el diagnóstico de enfermedad renal diabética y determinar la necesidad de una biopsia renal, según las condiciones clínicas del paciente en estudio³⁰.

Para la valoración de la albuminuria, se requiere realizar estudios de albuminuria en orina de 24 horas, o mediante tiras reactivas al azar para orientar al médico sobre la condición renal del paciente. Así mismo para la valoración de la funcionalidad del riñón, se puede determinar por medio de la TFG, por lo tanto, se recomienda utilizar biomarcadores de lesión renal, entre ellos la creatinina sérica y utilizar diferentes ecuaciones de estimación de TFG como: CKD – Epi o MDR²⁹.

- Prevención.

La reducción de las complicaciones microvasculares en los pacientes diabéticos, con el objetivo de disminuir el riesgo de ERD, se basa en el control glucémico adecuado mediante un abordaje terapéutico integral basado en tratamientos no farmacológicos y farmacológicos innovadores que protejan el eje renal y cardiovascular¹¹.

Mejorar las condiciones metabólicas y cardiovasculares en los pacientes con DM, influye de gran medida en el desarrollo y progresión de la ND, por lo cual el médico debe enfocar sus esfuerzos en mantener un buen control glucémico, metabólico y cardiovascular dentro de parámetros óptimos, con la finalidad de reducir significativamente el riesgo de progresión de lesión renal¹⁴.

Las terapias farmacológicas tempranas, enfocadas a mejorar el control metabólico, glicémicas, dislipidemia, hipertensión arterial, hiperuricemia, y sobre todo con un buen perfil terapéutico cardiovascular y renal, son la clave para disminuir el riesgo de establecer una ERD³⁶.

ABORDAJE TERAPÉUTICO ACTUAL Y FUTURA DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA.

- Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

El pilar fundamental en la terapia farmacológica de la nefropatía diabética, y control de progresión de la misma, desde hace cuarto de siglo atrás se ha establecido en el tratamiento combinado de la hiperglucemia con los fármacos clásicos y el control clínico de la presión arterial con los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, como lo son los bloqueadores o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) (candesartan, olmesartan, valsartan) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (enalapril, captopril)³⁸.

Los beneficios terapéuticos a nivel cardiovascular y renal de estos grupos farmacológicos demostrados clínicamente son la reducción de la progresión de la albuminuria, así como reducir el riesgo de aumento de la creatinina sérica, lo que se atribuye a su vez a reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular³⁹.

La disminución de hiperfiltración glomerular y de la presión intraglomerular son el principal mecanismo de nefroprotección de los fármacos inhibidores del SRAA. Además, se ha demostrado que influyen sobre la inflamación, fibrosis vascular inducida por la angiotensina II y el estrés oxidativo⁴⁰. Lo cual permite establecer cómo los principales fármacos en la nefroprotección y cardioprotección en los pacientes con ERD, mejorando en cierta medida la calidad de vida de estos pacientes⁴¹.

- Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM).

La nueva tercera generación de los antagonistas de los receptores mineralocorticoides no esteroideos (finerenona, esaxerenona y apararenona), intensifican el bloqueo del SRAA,

manteniendo una mayor selectividad en inhibir los receptores mineralocorticoides y menor riesgo de hiperpotasemia en relación a las generaciones anteriores⁴².

El uso de estos fármacos se ha demostrado mediante ensayos clínicos que reducen significativamente la albuminuria en los pacientes con ERD, sin embargo, también se ha demostrado una caída de la TFG al inicio del tratamiento, mejorando dicha condición a las 12 semanas aproximadamente del uso del fármaco, por lo cual su uso debe establecerse en relación a las condiciones clínicas de cada paciente, además de ajustar las dosis terapéuticas según la TFG previa de cada paciente, y con un seguimiento clínico estricto de la función renal⁴³.

- Inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2 (ISGLT2).

La disminución de la glucemia en sangre, por medio del aumento de la glucosuria a expensas a la reducción en la reabsorción de glucosa en el glomérulo renal, especialmente en los túbulos renales, esto produce los ISGLT2 (empaglifozina, canaglifozina, Dapaglifozina)¹⁹.

Este grupo farmacológico disminuye la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con DM2, a su vez de disminuir el riesgo de nefropatías, además se ha establecido de tener efecto nefroprotector y cardioprotector independientemente si los individuos tienen diabetes mellitus⁴⁴.

La inhibición de SGLT2 contribuye a la nefroprotección debido a una alteración en el metabolismo energético⁴⁵. La reducción de la presión intraglomerular se debe a una vasoconstricción de las arteriolas aferentes, a expensas de un incremento del suministro de socio a la mácula densa, que promueve a que se active la retroalimentación tubuloglomerular. La remodelación vascular, la potenciación de la hipoxia cortical, y la reducción del estrés oxidativo son otros mecanismos de nefroprotección de los ISGLT2⁴⁶.

- Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR - GLP 1).

AR – GLP1 (Liraglutida, semaglutida, dulaglutida) son fármacos antidiabéticos con gran potencial nefroprotector en la ERD. el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP 1) es una incretina, la cual tiene como efecto estimular la sensibilización de secreción o liberación de insulina mediante el

páncreas en condición fisiológica a la ingesta de alimentos, por lo cual los fármacos análogos de la misma se usan en terapéutica para la DM2⁴⁷.

Estos fármacos en estudios clínicos, se ha determinado que disminuyen el riesgo de progresión de la albuminuria, además de tener un impacto importante sobre la reducción de la TFG, sin embargo, estos efectos farmacológicos importantes en la nefroprotección se evidenciaron en tratamientos de largo plazo, a partir de las 52 semanas del uso de los mismos⁴⁸. Lo que lograría contribuir a reducir el riesgo de muerte por condiciones renales y cardiovasculares⁴⁹.

- Inhibidores de la dipeptidil peptidasa (IDPP4).

Los IDPP4 (sitagliptina, linagliptina, vildagliptina), es otra terapia que se centra en las incretinas, este grupo farmacológico se centra en reducir los niveles de glucosa posprandiales, por medio de evitar la degradación de la GLP1⁵⁰.

Estos fármacos al igual que los ISGLT2, son natriureticos, lo que, por medio de la retroalimentación glomerular, contribuirían a una nefroprotección, sin embargo, en estudios clínicos se ha demostrado que los IDPP 4 no influyen sobre la TFG, mucho menos sobre la albuminuria en corto o largo plazo en los pacientes con DM2⁵¹. Por lo cual su protección renal y vascular son neutrales, sin embargo, son fármacos que potencian el efecto farmacológico de los ISGLT2 y de los AR – GLP1 por lo cual se pueden usar terapia combinadas con estos grupos farmacológicos, mejorando las condiciones metabólicas significativamente, a la vez de proporcionar una protección renal y cardiovascular efectiva⁴⁸.

- Antagonistas del receptor A de ET1.

Las células endoteliales producen un potente péptido vasoconstrictor como lo es el ET 1, el cual tiene receptores ET A y ET B, este vasoconstrictor en individuos con diabetes se eleva a nivel sanguíneo lo que contribuye a la progresión de la lesión renal y posterior el establecimiento de la ERD⁴⁵.

Los antagonistas del receptor A de ET1 (avosentan, atrasentan), según ensayos clínicos en pacientes con ERD, se establece que adiciona un bloqueo estándar del SRAA, además de disminuir

la albuminuria, sin embargo, no se pudieron concluir los ensayos clínicos debido a que se expresó tempranamente una sobrecarga hídrica en los pacientes seleccionados lo que condiciona un riesgo de insuficiencia cardíaca potencial. Seleccionando los pacientes adecuados, y brindándoles un seguimiento clínico estricto, este grupo fármaco tiene una gran perspectiva en la nefroprotección en pacientes con ND⁴⁶.

- Inhibidor de la cinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK1).

La activación de la ASK1 se debe a un estrés oxidativo presente en los pacientes con ERD, lo que, debido a la apoptosis, se conlleva a una mayor fibrosis e inflamación posterior⁴⁵.

El inhibidor del ASK 1 (selosertib) en fase 2 del ensayo clínico, demostró en las primeras 4 semanas de seguimiento terapéutico, una caída de la reducción de la TFG, sin embargo a largo plazo alrededor de las 44 semanas de seguimiento, mejoró sustancialmente la TFG en relación al grupo control; este fármaco tiene gran potencial para la progresión del daño o deterioro nefrológico a largo plazo⁴⁷.

- Agente antiinflamatorio con efecto nefroprotector.

La inflamación es un factor importante en la fisiopatología de la ERD, por lo cual el uso de fármacos con condiciones terapéuticas antiinflamatorias es de gran importancia en la progresión de la misma⁴⁷.

Las propiedades antiproteinúricas de la pentoxifilina, el cual es un inhibidor inespecífico de la fosfodiesterasa con efecto antiinflamatorio, bajo un abordaje terapéutico de larga data, aproximadamente 2 años de seguimiento, se ha expresado que en pacientes con DM2 mejora y retarda la caída de la TFG, además de reducir la albuminuria y provocar un bloqueo estándar del SRAA, esto conlleva a una nefroprotección a largo plazo en estos pacientes⁴⁸.

- **Inhibidores de PKC.**

PKC, es una enzima mensajera secundaria, que se establece cuando en el organismo se presenta un estado de hiperglucemia, teniendo un rol en la biopatología de la ERD. Por lo tanto, la PKC es capaz de afectar la regulación del flujo sanguíneo, la permeabilidad endotelial, entre otros, influyendo sobre la vía metabólica peligrosa de la diabetes⁴⁹.

Aunque este tipo de fármacos que inhiben este segundo mensajero, es decir los inhibidores de PCK (Ruboxistaurina), en estudios de ensayo clínico iniciales se ha determinado que mejora condición renal, mediante la fibrosis tubulointersticial, reduce la dilatación mesangial, disminuye la albuminuria, y disminuye la caída de la TFG, lo que se traduce en que retrasaría el desarrollo de la ERD⁴⁷.

- **Activador VDR.**

En pacientes con ERC, se ha identificado la notable deficiencia de vitamina D, esta vitamina tiene propiedades a nivel renal como: reducir la albuminuria, aliviar lesiones histopatológicas de los podocitos, retrasar la fibrosis glomerular, por lo que influye sobre el desarrollo y progreso de la enfermedad renal diabética⁵⁰.

El paricalcitol es un análogo sintético de la vitamina D, activador VDR, el cual se administra en pacientes con ERC, que presentan hiperparatiroidismo secundario; demostrándose en ensayos clínicos iniciales que mejora la vasodilatación renal, reduce la albuminuria, y reduce la infiltración por macrófagos a nivel glomerular, lo que contribuye a retrasar la aparición de nefropatía diabética⁵¹.

- **Metil bardoxolona.**

Por medio de la activación del factor 2 de eritroide nuclear (Nrf2), se inhibe las señales proinflamatorias por medio de una respuesta antioxidante que ofrece el metil bardoxolona el cual es un triterpeno semisintético⁴⁵.

En un estudio clínico inicial, se demostró que, por medio de la eliminación de la inulina, la metil bardoxolona, mejora la TFG, lo que se traduce a que mejora la progresión de la ERD. Sin embargo,

se ha determinado que el uso de este fármaco en pacientes con ND establecida aumentó el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca, por lo que es una limitante a la hora de administrar este fármaco⁴⁷.

- **Alopurinol.**

Mediante la inhibición de la xantina oxidasa, al inhibir la síntesis de ácido úrico, se reduce la acumulación del mismo en sangre, es lo que produce el alopurinol. El ácido úrico sérico en pacientes diabéticos influye sobre la lesión renal, directamente proporcional con el grado de albuminuria⁴⁸.

En pacientes con DM2, y albuminuria, el uso de alopurinol por un largo periodo farmacológico, podría reducir la concentración de creatinina en suero plasmático, así como la albuminuria, aumentando la TFG, dando cierto papel de nefroprotección a este grupo de pacientes. Por este motivo, es un fármaco indispensable para la seguridad renal en pacientes con ERD en un futuro³⁴.

- **Inhibidor del Rho quinasa (ROCK).**

La regulación de la proteína G Rho, es función de la serina, treonina quisana que es la ROCK; la cual tiene importancia en el desarrollo de ERD, por medio de inflamación glomerular; la inhibición de ROCK, puede mejorar la hipoxia glomerular, lo que previene la glomerulosclerosis³⁵.

El inhibidor del ROCK, Fasudil, demostró reducir la inflamación glomerular, mediadores fibróticos y la albuminuria, así como mejorar la disfunción endotelial; sin embargo, esto se pudo determinar en estudios de animales de laboratorio, y aunque es alentador como terapia farmacológica en la ERD, se deben realizar estudios en humanos, para determinar su verdadera seguridad farmacológica³⁸.

CONCLUSIÓN.

En el mundo, el aumento significativo de diabetes mellitus, lo que se traduce a un incremento exponencial de la morbilidad de enfermedad renal diabética, dando interés a establecer un abordaje terapéutico para este grupo de individuos es fundamental para disminuir la progresión de la ERD, con la finalidad de no progresar a una enfermedad renal crónica en estado terminal, lo que conlleva a un tratamiento dialítico o una terapia de reemplazo renal, lo que implica un gran impacto socioeconómico para este grupo poblacional.

Desde hace mucho tiempo el uso de las biguanidas como la metformina en conjunto con los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, eran los pilares fundamentales para la terapéutica de los pacientes con DM2 y riesgo cardiometabólico incipiente, sin embargo, en la actualidad existen nuevos fármacos específicos y con mayor tendencia a la nefroprotección, entre los hipoglucemiantes recientemente aparecidos y con gran potencial renal y cardiovascular son los inhibidores de SGLT2, los inhibidores de GLP 1 y los inhibidores de DPP 4; estos grupos farmacológicos en una terapéutica sola o combinada en sinergia, han demostrado una calidad clínica importante en el perfil renal y cardiovascular, mejorando la condición de salud en diabéticos, e incluso no diabéticos.

Un abordaje terapéutico idóneo en los sujetos con enfermedad renal diabética o nefropatía diabética, se basa en una atención médica multidisciplinaria, en donde diferentes especialistas médicos enfocados en la calidad de vida que tienen los diabéticos, eligen el mejor manejo terapéutico, estrategias higiénico dietéticas y cambios de terapéutica en el tiempo idóneo, especializado para cada paciente con la meta de disminuir la progresión de lesión renal y posterior mortalidad del mismo.

RECOMENDACIONES.

Debido al incremento en la incidencia actual de pacientes con enfermedad renal diabética, debido al manejo integral inadecuado de la diabetes mellitus, se debe poner mayor énfasis en el diagnóstico temprano de la diabetes, así como un abordaje terapéutico integral en este tipo de pacientes, con la finalidad de reducir la progresión hacia la nefropatía.

La implementación de nuevos ensayos clínicos aleatorizados aplicados en individuos con diabetes mellitus, así como en personas sanas o con ciertos factores cardiometabólicos de riesgo, se deben realizar con énfasis en la terapéutica de la nefropatía diabética, con la finalidad de disminuir su progresión o lesión glomerular, así como fármacos dirigidos a la profilaxis de la misma.

El manejo clínico de los pacientes diabéticos y pacientes con ERD establecida, deben tener un seguimiento multidisciplinario, es decir, por médicos especialistas de diferentes áreas, con enfoque hacia la condición, cardiovascular, metabólico, endocrinológico, nutricional y renal, para disminuir el riesgo de complicaciones y morbilidad en este tipo de pacientes.

A todo paciente con DM1 o DM2, se le debe ofrecer un manejo integral idóneo, por un grupo multidisciplinario, así mismo se deben aplicar las diferentes pruebas de tamizaje adecuadas según el perfil clínico de cada paciente, con la finalidad de identificar el grado de nefropatía en estadio temprano, pudiendo revertir dicha condición clínica o evitando su progresión acelerada, lo que condiciona a una calidad de vida mejor para la población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Akhtar M, Taha NM, Nauman A, Mujeeb IB, Al-Nabet ADMH. Diabetic Kidney Disease: Past and Present. *Adv Anat Pathol* [homepage on the Internet] 2020;27(2):87–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31876542>
2. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* [homepage on the Internet] 2018;71(6):884–895. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29398179>
3. Kwiendacz H, Nabrdalik K, Stompór T, Gumprecht J. What do we know about biomarkers in diabetic kidney disease? *Endokrynol Pol* [homepage on the Internet] 2020;71(6):545–550. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33378070>
4. Lytvyn Y, Bjornstad P, Raalte DH van, Heerspink HL, Cherney DZI. The New Biology of Diabetic Kidney Disease-Mechanisms and Therapeutic Implications. *Endocr Rev* [homepage on the Internet] 2020;41(2):202–231. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31633153>
5. Tuttle KR. The landscape of diabetic kidney disease transformed. *Nat Rev Nephrol* [homepage on the Internet] 2020;16(2):67–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31831876>
6. Maric-Bilkan C. Sex Differences in Diabetic Kidney Disease. *Mayo Clin Proc* [homepage on the Internet] 2020;95(3):587–599. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32138885>
7. Fioretto P. Diabetic kidney disease: the onset of a new era? *J Nephrol* [homepage on the Internet] 2020;33(5):899–900. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32902772>
8. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Boletín Técnico; Registro estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios - Ecuador 2020. *Gestión Estadísticas Sociodemográficas en Base a Regist Adm* [homepage on the Internet] 2021;17. Available from: www.ecuadorencifras.gob.ec
9. Fong JMN, Tsang LPM, Kwek JL, Guo W. Diabetic kidney disease in primary care. *Singapore Med J* [homepage on the Internet] 2020;61(8):399–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32875340>
10. Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, Upadhyay A. Diabetic Kidney Disease. *Prim Care* [homepage on the Internet] 2020;47(4):645–659. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33121634>

11. American Diabetes Association. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* [homepage on the Internet] 2022;45(Supplement_1):S3–S3. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S3/138918/Professional-Practice-Committee-Standards-of
12. Jadoul Michel WWC de BIHRP. Kdigo Clinical Practice Guideline on Diabetes Management in Chronic Kidney Disease Confidential. *Kdigo Clin Pract Guidel Diabetes Management Chronic Kidney Dis* [homepage on the Internet] 2022;(12):1–152. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL_Public-Review-draft_1Mar2022.pdf
13. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with. *J Nephrol* [homepage on the Internet] 2020;33(1):9–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31576500>
14. Asociación latinoamericana de diabetes. ALAD [Homepage on the Internet]. In: *Encyclopedia of Cancer*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011; p. 118–118. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-16483-5_167
15. Rozman C, Cardelach F, Farreras P. *Medicina Interna Farreras*. 19 Edición. España: Elsevier, 2020.
16. Khunti K, Boer IH de, Rossing P. Chronic Kidney Disease in Diabetes: Guidelines from KDIGO. *Am Fam Physician* [homepage on the Internet] 2021;103(11):698–700. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34060786>
17. Abdelhafiz AH. Diabetic Kidney Disease in Older People with Type 2 Diabetes Mellitus: Improving Prevention and Treatment Options. *Drugs Aging* [homepage on the Internet] 2020;37(8):567–584. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32495289>
18. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol* [homepage on the Internet] 2021;17(4):227–244. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33219281>

19. Hinden L, Kogot-Levin A, Tam J, Leibowitz G. Pathogenesis of diabetes-induced kidney disease: role of kidney nutrient sensing. *FEBS J* [homepage on the Internet] 2022;289(4):901–921. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33630415>
20. Li J, Albajrami O, Zhuo M, Hawley CE, Paik JM. Decision Algorithm for Prescribing SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [homepage on the Internet] 2020;15(11):1678–1688. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32518100>
21. Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of Metformin Use in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* [homepage on the Internet] 2020;21(12):1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32545901>
22. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* [homepage on the Internet] 2021;99(1):256–266. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32891604>
23. Barutta F, Bellini S, Canepa S, Durazzo M, Gruden G. Novel biomarkers of diabetic kidney disease: current status and potential clinical application. *Acta Diabetol* [homepage on the Internet] 2021;58(7):819–830. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33528734>
24. Jung C-Y, Yoo T-H. Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Metab J* [homepage on the Internet] 2022;46(2):181–197. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3538563>
25. Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, Tang SCW, Nangaku M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* [homepage on the Internet] 2021;26(6):491–500. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33550672>
26. Rodriguez F, Lee DJ, Gad SS, et al. Real-World Diagnosis and Treatment of Diabetic Kidney Disease. *Adv Ther* [homepage on the Internet] 2021;38(8):4425–4441. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34254257>
27. Farah RI, Al-Sabbagh MQ, Momani MS, et al. Diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* [homepage on the Internet] 2021;22(1):223. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34134654>

28. Lee JF, Berzan E, Sridhar VS, Odutayo A, Cherney DZI. Cardiorenal Protection in Diabetic Kidney Disease. *Endocrinol Metab* (Seoul, Korea) [homepage on the Internet] 2021;36(2):256–269. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33873265>
29. Tye SC, Denig P, Heerspink HJL. Precision medicine approaches for diabetic kidney disease: opportunities and challenges. *Nephrol Dial Transplant* [homepage on the Internet] 2021;36(Suppl 2):3–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34153985>
30. Rico Fontalvo JE. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol* [homepage on the Internet] 2021;8(2). Available from: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/561>
31. Jung SW, Moon J-Y. The role of inflammation in diabetic kidney disease. *Korean J Intern Med* [homepage on the Internet] 2021;36(4):753–766. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34237822>
32. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int* [homepage on the Internet] 2021;2021:1497449. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34307650>
33. Rico Fontalvo JE. Enfermedad renal diabética: de cara a la prevención, diagnóstico e intervención temprana. *Rev Colomb Nefrol* [homepage on the Internet] 2020;7(2):15–16. Available from: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/506>
34. Tuttle KR, Cherney DZI. Therapeutic transformation for diabetic kidney disease. *Kidney Int* [homepage on the Internet] 2021;99(2):301–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33509348>
35. Wang J, Xiang H, Lu Y, Wu T, Ji G. New progress in drugs treatment of diabetic kidney disease. *Biomed Pharmacother* [homepage on the Internet] 2021;141(July):111918. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34328095>
36. Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J* [homepage on the Internet] 2021;45(1):11–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33508907>
37. Gembillo G, Ingrassiotta Y, Crisafulli S, et al. Kidney Disease in Diabetic Patients: From Pathophysiology to Pharmacological Aspects with a Focus on Therapeutic

- Inertia. *Int J Mol Sci* [homepage on the Internet] 2021;22(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34062938>
38. Rosas SE, Cherney DZI. A New Therapeutic Era in the Management of Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* [homepage on the Internet] 2021;28(4):280–281. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34922683>
39. Prattichizzo F, Candia P de, Ceriello A. Diabetes and kidney disease: emphasis on treatment with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Metabolism* [homepage on the Internet] 2021;120:154799. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34029597>
40. Redon J. New insights of cardiovascular and renal protection in diabetic chronic kidney disease with finerenone. *Cardiovasc Res* [homepage on the Internet] 2022;118(5):e36–e37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35333317>
41. Allen A, Iqbal Z, Green-Saxena A, et al. Prediction of diabetic kidney disease with machine learning algorithms, upon the initial diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *BMJ open diabetes Res care* [homepage on the Internet] 2022;10(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35046014>
42. Kuo F-C, Chao C-T, Lin S-H. The Dynamics and Plasticity of Epigenetics in Diabetic Kidney Disease: Therapeutic Applications Vis-à-Vis. *Int J Mol Sci* [homepage on the Internet] 2022;23(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35055027>
43. Kong L, Andrikopoulos S, MacIsaac RJ, et al. Role of the adaptive immune system in diabetic kidney disease. *J Diabetes Investig* [homepage on the Internet] 2022;13(2):213–226. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34845863>
44. Dai Y, Quan J, Xiong L, Luo Y, Yi B. Probiotics improve renal function, glucose, lipids, inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* [homepage on the Internet] 2022;44(1):862–880. Available from: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2079522>
45. Zhang R, Mamza JB, Morris T, et al. Lifetime risk of cardiovascular-renal disease in type 2 diabetes: a population-based study in 473,399 individuals. *BMC Med* [homepage on the Internet] 2022;20(1):63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35130878>

46. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab* [homepage on the Internet] 2022;24(3):365–376. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34779091>
47. Zhang X, Zhou Y, Ma R. Potential effects and application prospect of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor in diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications* [homepage on the Internet] 2022;36(1):108056. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34893426>
48. Kume S, Maegawa H. A new era of diabetic kidney disease treatment with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *J Diabetes Investig* [homepage on the Internet] 2022;13(5):765–767. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35029051>
49. Kim HJ, Kim SS, Song SH. Glomerular filtration rate as a kidney outcome of diabetic kidney disease: a focus on new antidiabetic drugs. *Korean J Intern Med* [homepage on the Internet] 2022;37(3):502–519. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35368179>
50. Xu F, Lu H, Lai T, Lin L, Chen Y. Association between Vitamin D Status and Mortality among Adults with Diabetic Kidney Disease. *J Diabetes Res* [homepage on the Internet] 2022;2022:1–7. Available from:
<https://www.hindawi.com/journals/jdr/2022/9632355/>
51. Gembillo G, Visconti L, Giuffrida AE, et al. Role of Zinc in Diabetic Kidney Disease. *Nutrients* [homepage on the Internet] 2022;14(7):1–17. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35405968>