



Barcelona, 4 de Juliol de 2014

**Maneig actual de la DM 2 amb
Nefropatia.**

Document de Consens.

**Alberto Martínez-Castelao
Hospital Univ. Bellvitge.
Hospitalet. IDIBELL.
Universitat de Barcelona**



Grupo Español de
Estudio de la
Nefropatía Diabética

geendiab



Sociedad
Española de
Nefrología



AGENDA

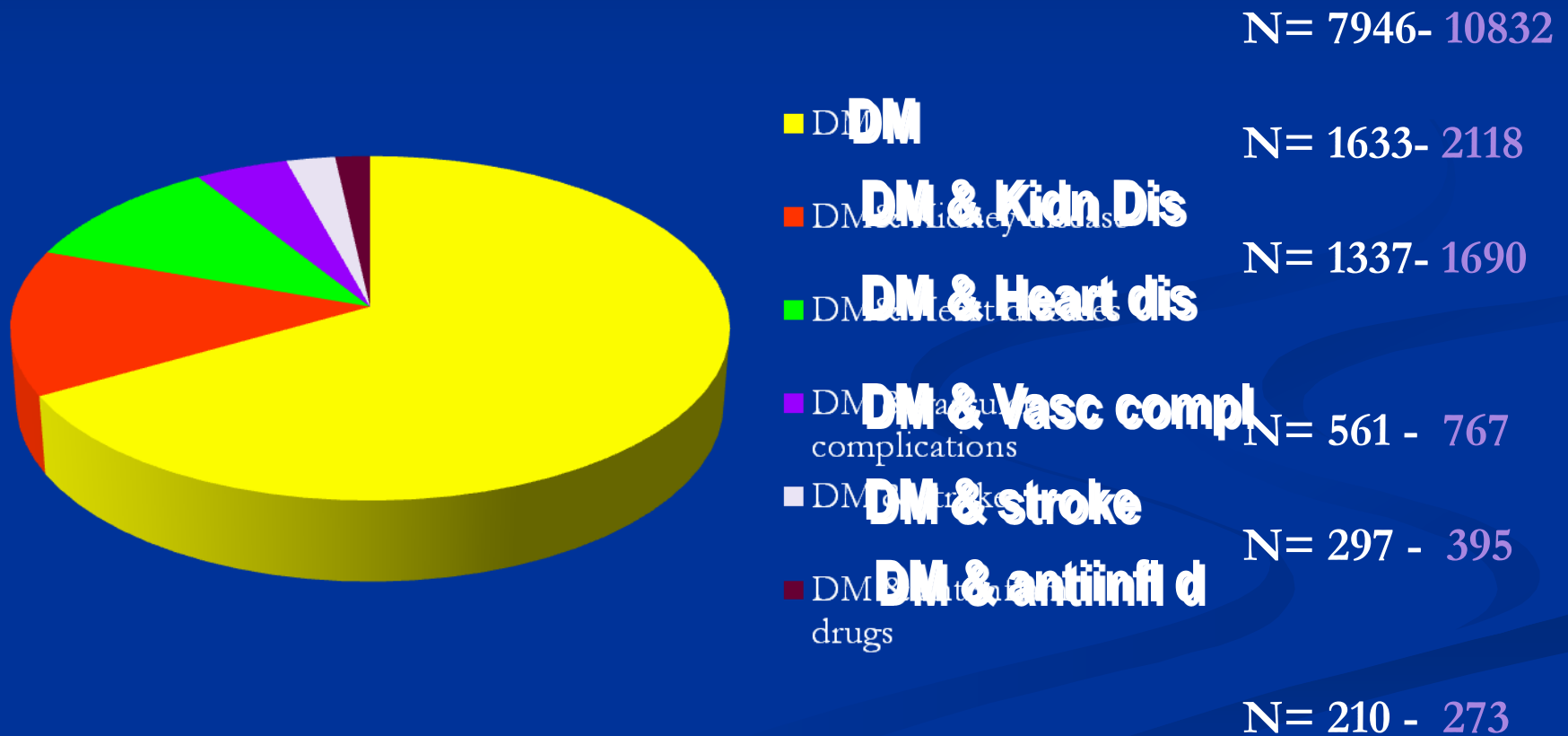
1. DM. Datos epidemiológicos.
2. La DM como causa de Nefropatia e IRC-5
3. Documento de consenso: Manejo de la DM con ERC
4. Otros aspectos en el manejo de la ERC Diabética
5. Mensajes para casa



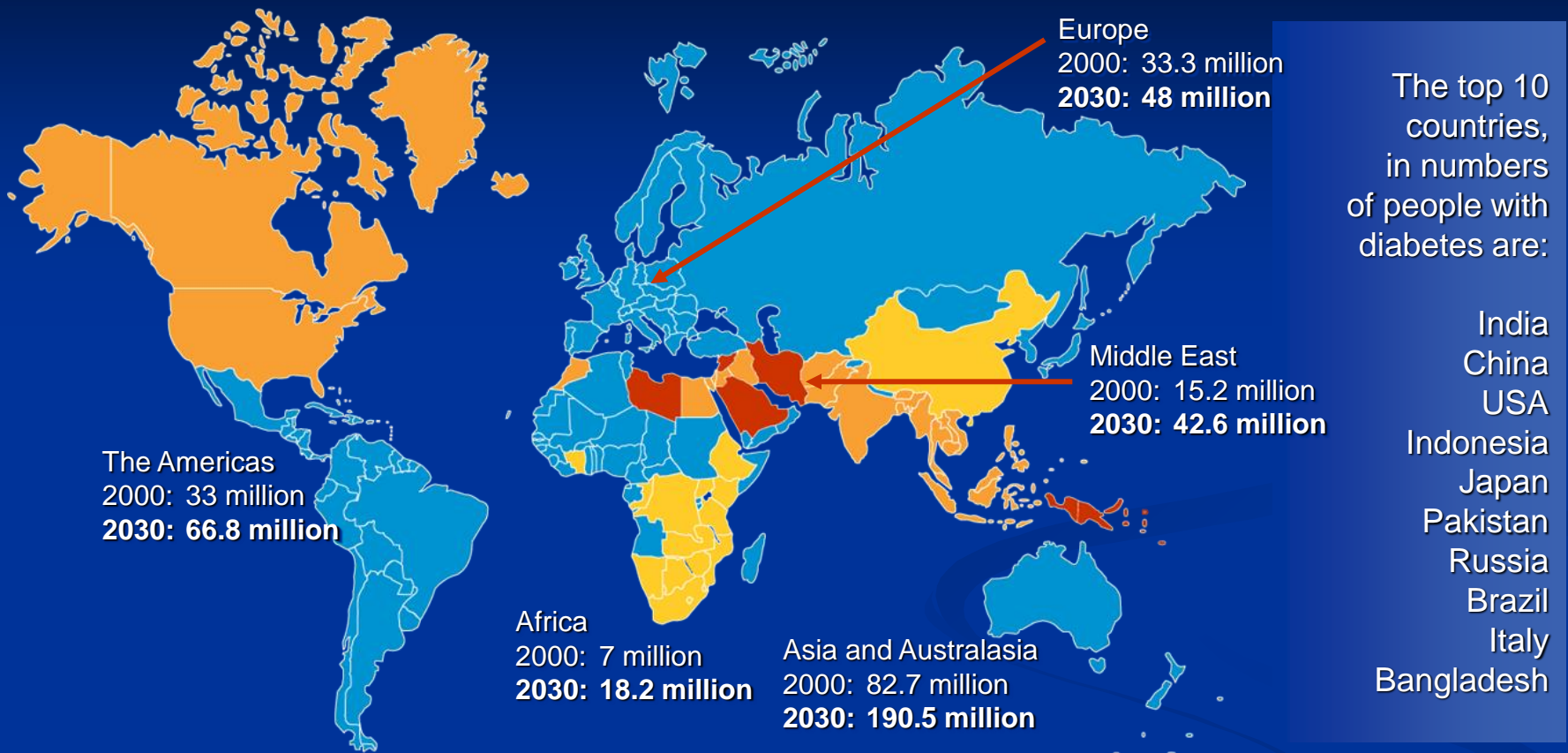
ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Ongoing Clinical Trials on Diabetes 18-03-14



Prevalence of diabetes



Prevalence of diabetes (%) in persons 35 -64 years

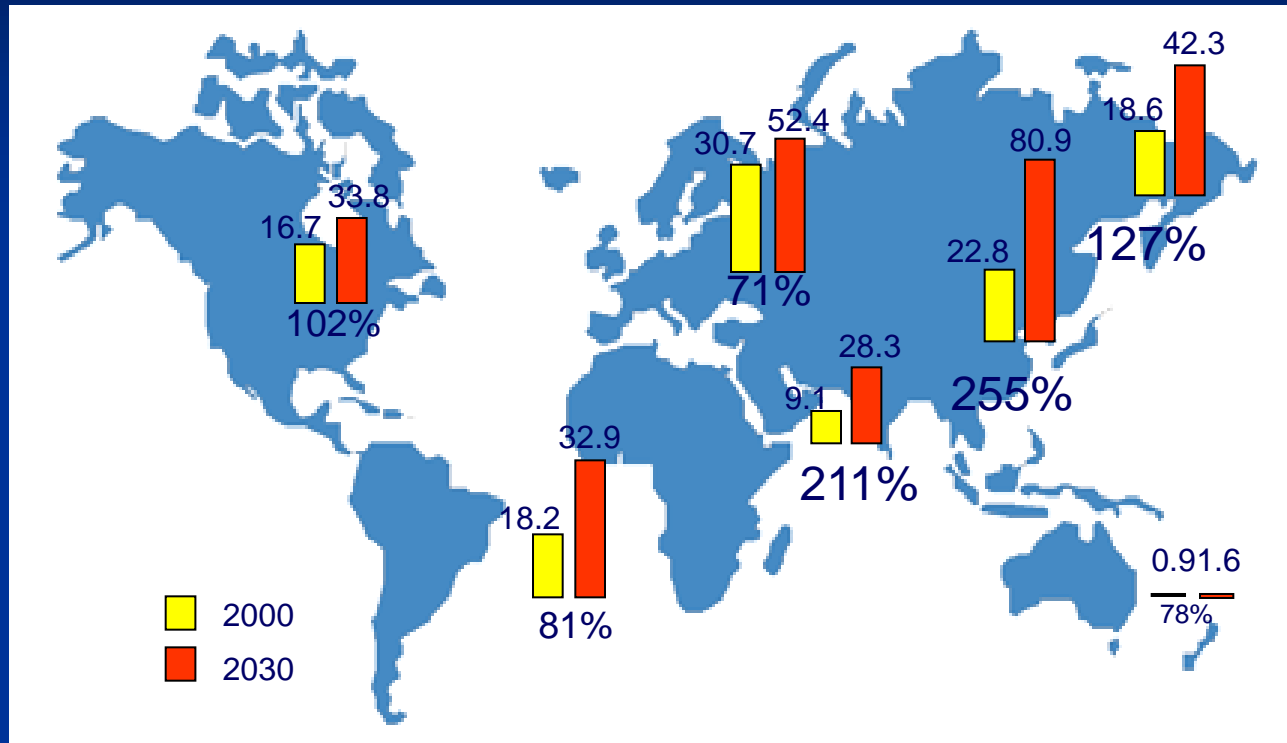
■ <3
 ■ 3-5
 ■ 6-8
 ■ >8

2000: number of people with diabetes in 2000

2030: number of people with diabetes in 2030

Year	2000	2030
Ranking	Country	People with diabetes (millions)
1	India	31.7 79.4
2	China	20.8 42.3
3	USA	17.7 30.3

Global Burden of Diabetes (2000-2030)



Global Incidence of Diabetes

2000	154 million
2030	370 million

AVANCES CLAVE: epidemiología

Prevalencia de diabetes en las distintas comunidades autónomas (CC.AA.) según la Encuesta Nacional de Salud

CC.AA.	Prevalencia bruta (%)	IC del 95%	Prevalencia ajustada (%)	IC del 95%	p
La Rioja	3,8	1,9-6,7	2,8	0,0-10,7	0,003
Asturias	4,0	3,0-5,3	3,4	2,3-4,6	0,001
Cantabria	4,2	2,7-6,2	3,7	0,6-6,8	0,057
Navarra	3,2	1,9-5,0	4,0	0,9-7,1	0,001
Castilla y León	4,6	3,8-5,5	4,1	3,1-5,1	0,001
País Vasco	4,2	3,4-5,2	4,3	3,4-5,2	0,019
Galicia	5,8	5,0-6,7	5,1	4,3-5,9	0,22
Cataluña	5,2	4,7-5,8	5,3	4,8-5,8	0,42
Extremadura	6,7	5,3-8,4	5,5	4,4-6,6	0,91
Aragón	5,6	4,4-7,0	5,5	4,3-6,7	0,22
Madrid	4,9	4,4-5,5	5,7	5,0-6,3	Referencia
Castilla-La Mancha	6,7	5,6-8,0	5,9	4,8-6,9	0,86
Murcia	6,0	4,7-7,5	6,2	5,1-7,4	0,46
C. Valenciana	6,4	5,7-7,2	6,6	5,9-7,3	0,26
Baleares	7,0	5,4-8,9	6,7	4,7-8,7	0,11
Andalucía	7,2	6,6-7,8	7,3	6,7-7,8	0,004
Canarias	7,3	6,2-8,7	8,1	7,1-9,1	< 0,001

Se estimaron la prevalencia bruta y el IC del 95%. Mediante un modelo lineal generalizado se estimaron la prevalencia y su IC, ajustando por edad, sexo y nivel de estudios; se introdujo en el modelo la interacción entre sexo y nivel de estudios. Se calculó la significación estadística mediante una regresión de Poisson, siendo Madrid la categoría de referencia.
 IC: intervalo de confianza.

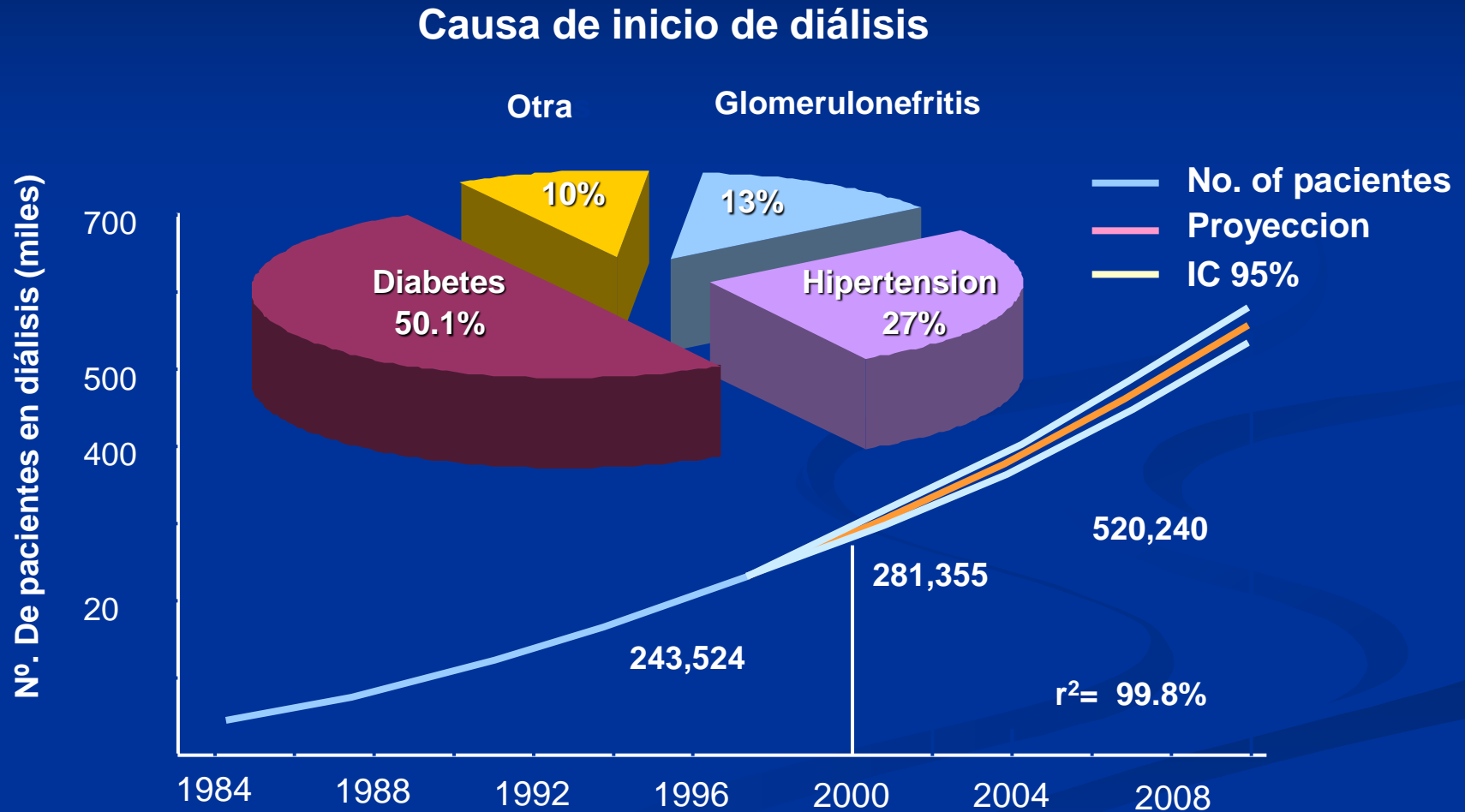
716 *Med Clin (Barc)*. 2007;129(18):716-7

AGENDA

1. DM. Datos epidemiológicos.
2. La DM como causa de Nefropatia e IRC-5
3. Documento de consenso: Manejo de la DM con ERC
4. Otros aspectos en el manejo de la ERC Diabética
5. Mensajes para casa



La nefropatía diabética es la causa más frecuente de IR Terminal





Informe de Diálisis y Trasplante 2012

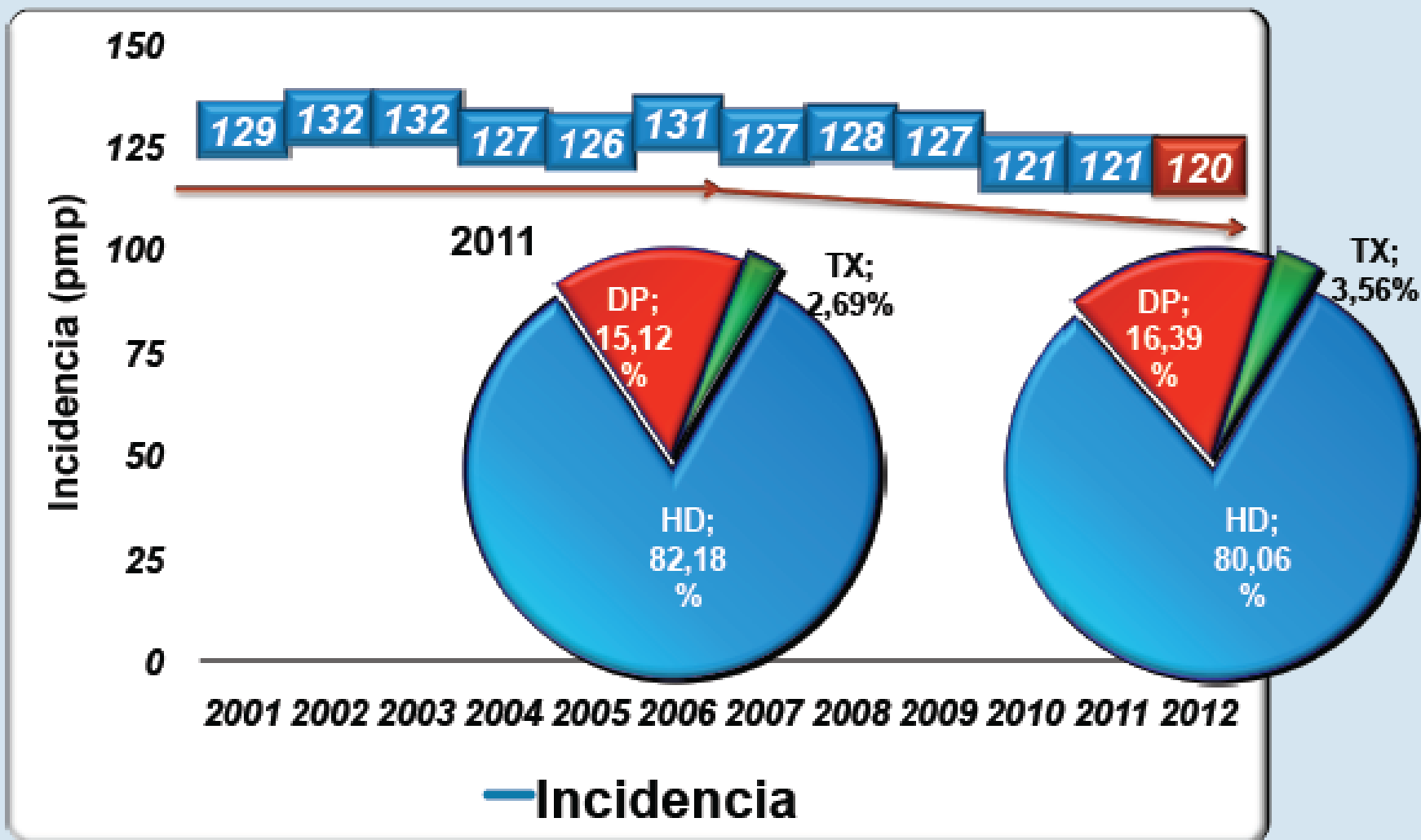
Incidencia

Prevalencia

Trasplante

Mortalidad

Supervivencia



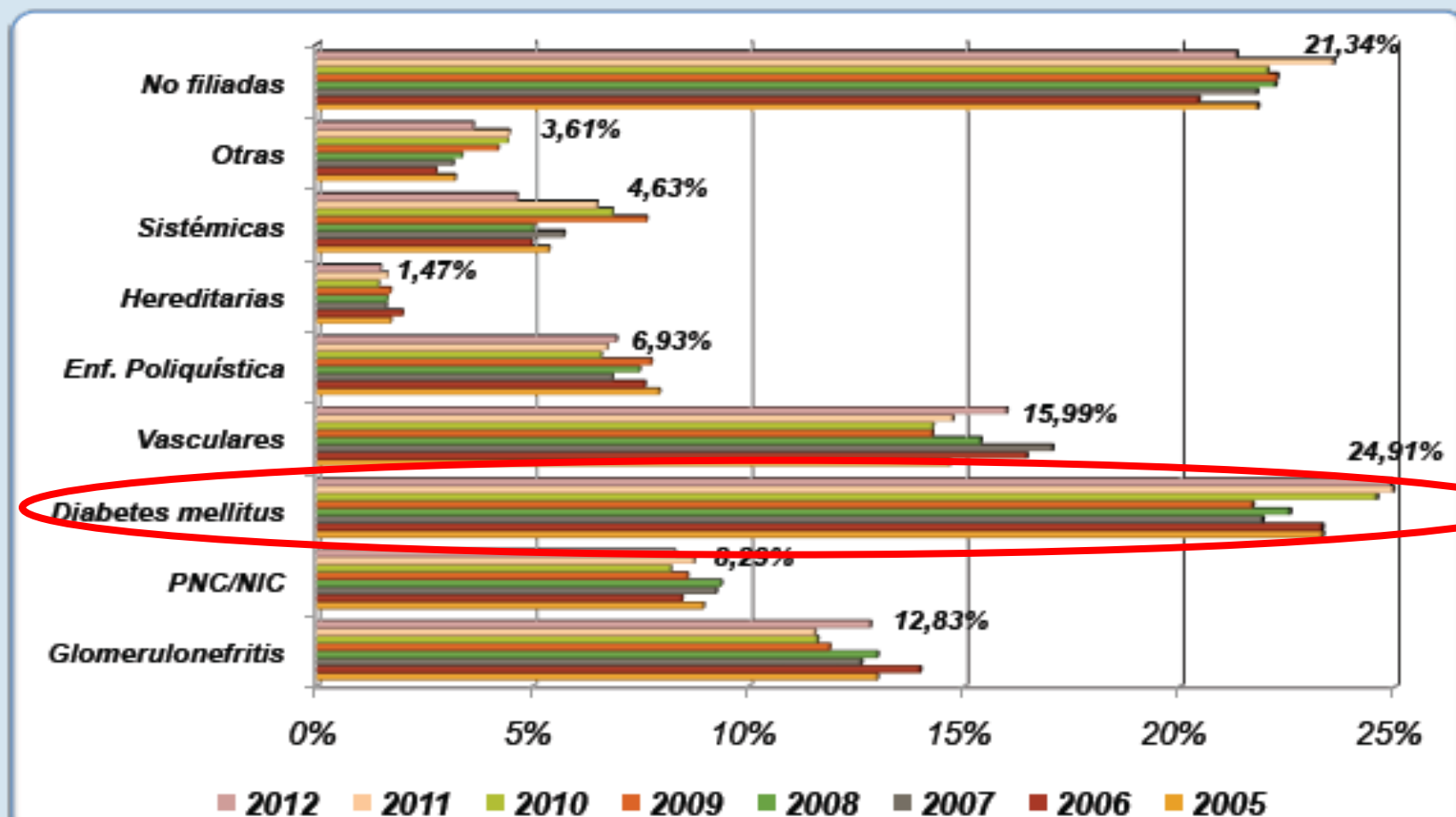
Incidencia

Prevalencia

Trasplante

Mortalidad

Supervivencia



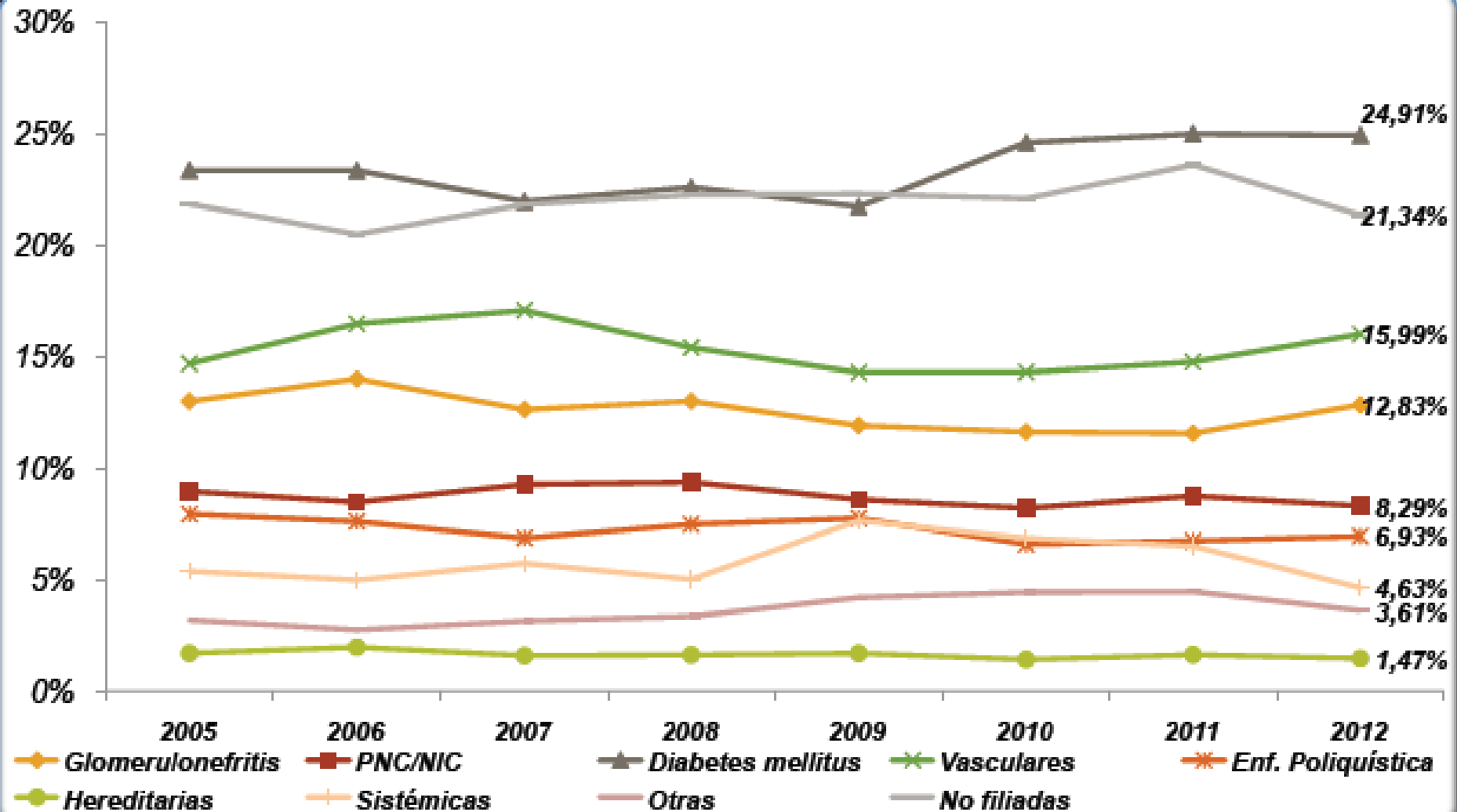
Incidencia

Prevalencia

Trasplante

Mortalidad

Supervivencia



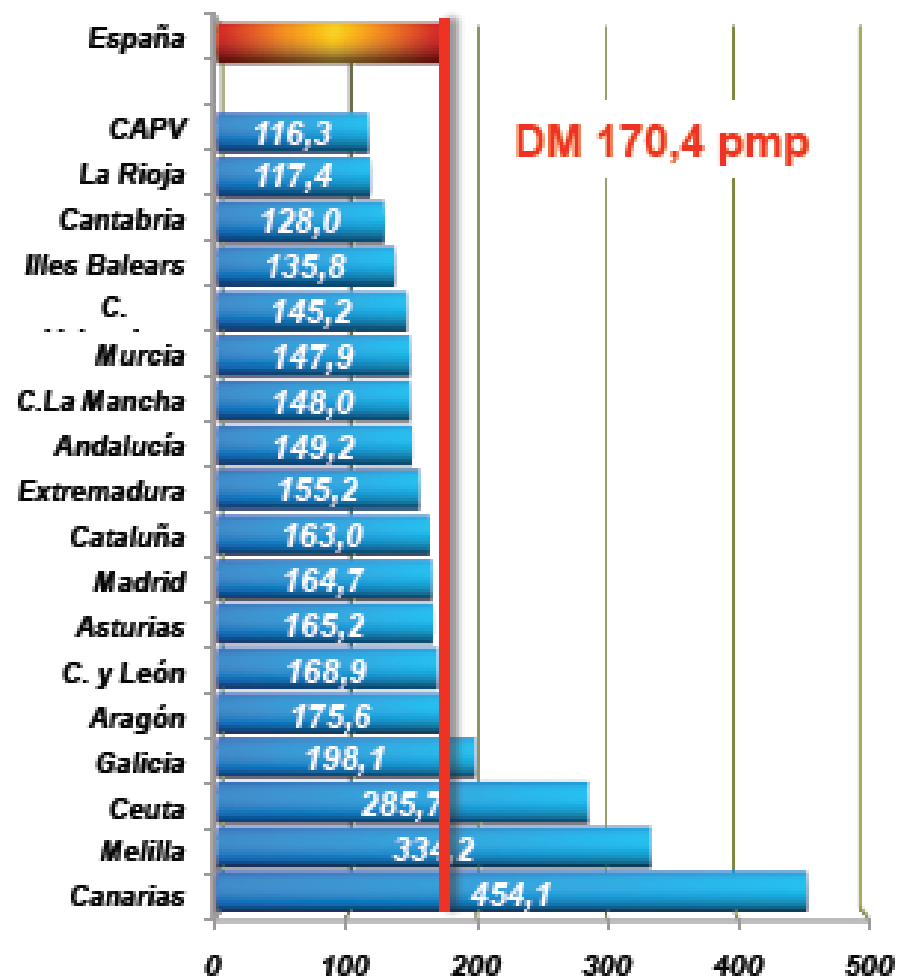
Incidencia

Prevalencia

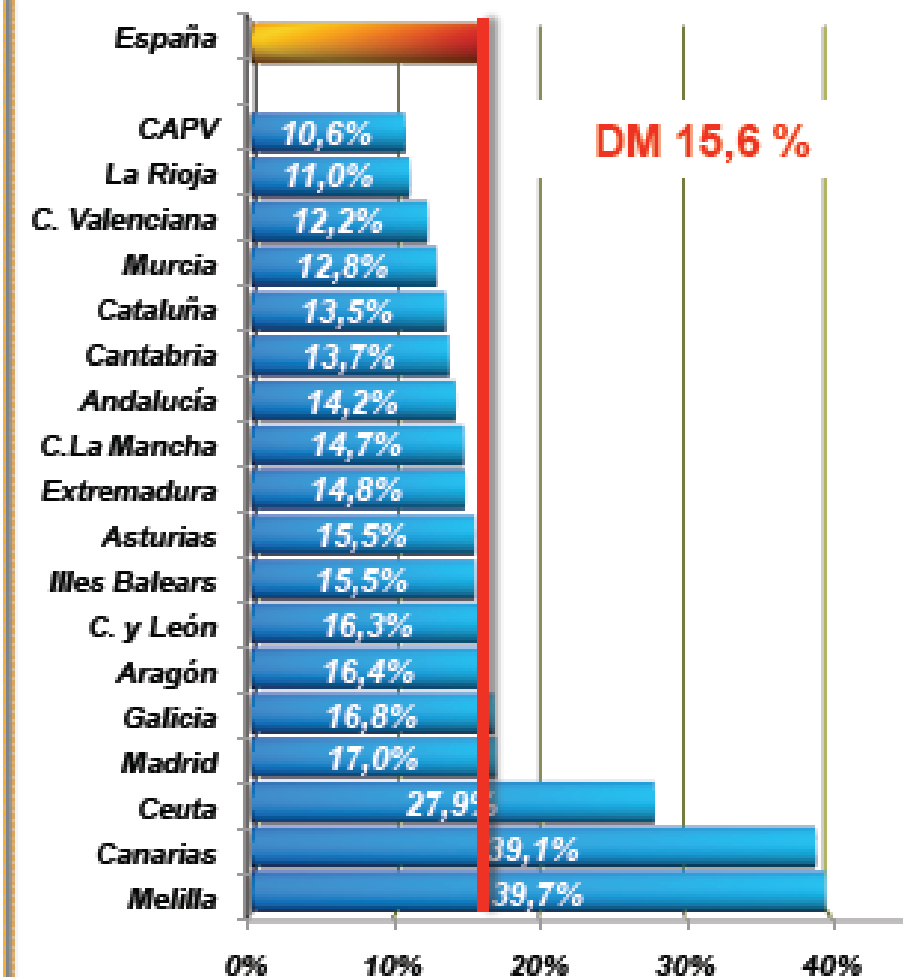
Trasplante

Mortalidad

Supervivencia



Diabetes Mellitus. Prevalentes (pmp)



Diabetes Mellitus. % Prevalentes

Incidencia

Prevalencia

Trasplante

Mortalidad

Supervivencia

COX MULTIVARIANTE

VARIABLE	HR	IC 95%	p
GRUPO DE EDAD	1.60	1.57 – 1.64	< 0.000
MODALIDAD TRS (DP VS HD)	0.87	0.80 – 0.93	< 0.000
<u>DIABETES</u>	<u>1.32</u>	1.26 – 1.38	< 0.000
GÉNERO (MUJER)	0.86	0.83 – 0.90	< 0.000

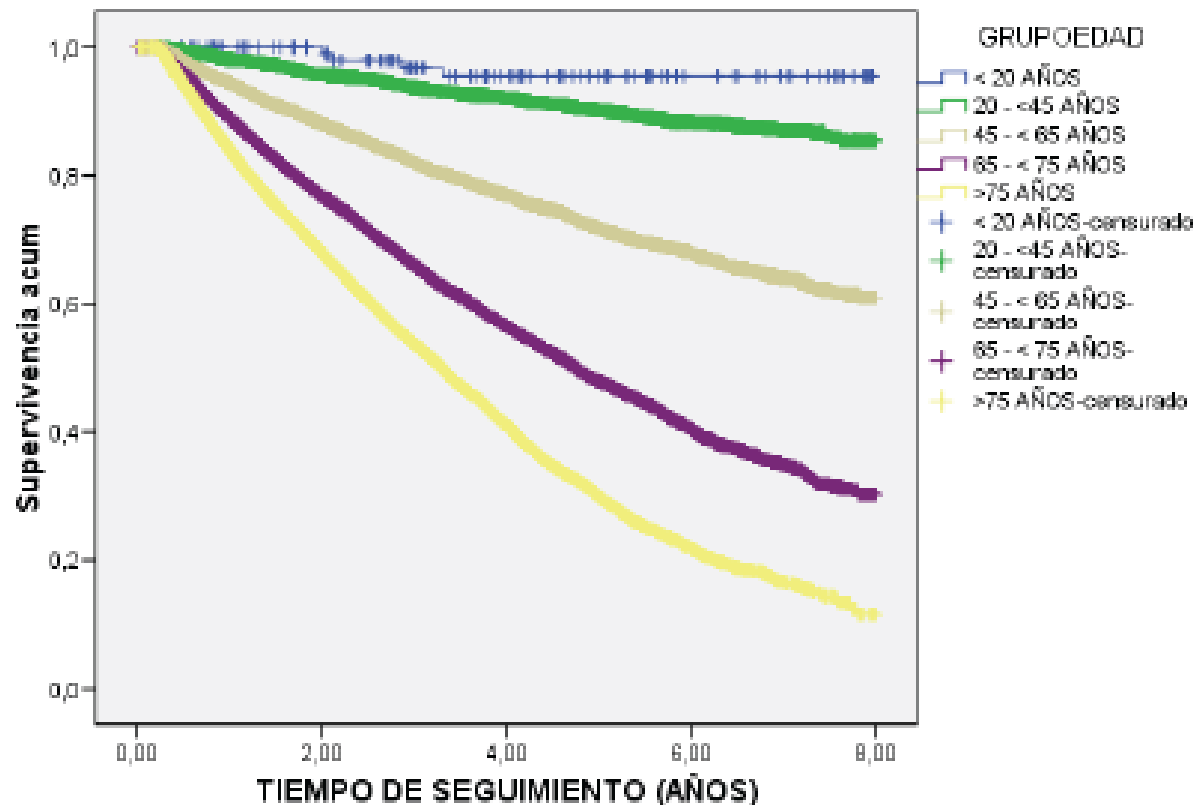
Incidencia

Prevalencia

Trasplante

Mortalidad

Supervivencia



GRUPOS DE EDAD

COX UNIVARIANTE

HR	IC 95%	P
1.96	1.91 – 2.01	< 0.000

AGENDA

1. DM. Datos epidemiológicos.
2. La DM como causa de Nefropatia e IRC-5
3. **Documento de consenso: Manejo de la DM con ERC**
4. Otros aspectos en el manejo de la ERC Diabética
5. Mensajes para casa





Gómez-Huelgas R et al.

Med Clín (Bcna) 2014;142(2):8521-10;doi 10.1016/j.medcli.2013.10.01

Nefrología 2014;34(1):34-35

- **1.INTRODUCCION.**

- 1.1 Epidemiología
- 1.2 Estimación de la función renal
- 1.3 Clasificación de la Enfermedad Renal crónica
- 1.4 Importancia pronóstica de la Nefropatía Diabética en el riesgo cardiovascular

2. TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE CON ERC

- 2.1 Valoración del control glucémico en pacientes con ERC
- 2.2 Hipoglucemia y ERC
- 2.3 Objetivos de control glucémico en el paciente con ERC

- **3. FARMACOS HIPOGLUCEMIANTES EN EL PACIENTE CON ERC**
- **4. ELECCION DEL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE EN EL PACIENTE CON ERC**
- **CONCLUSION**
- **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**
- **TABLAS-ALGORITMOS**

1.2 Estimación de la función renal. Cribado de la ERC

- *estimación del filtrado glomerular (FG) y de la albuminuria* al menos una vez al año. El diagnóstico no debe basarse en una UNICA determinación de FG y/o albuminuria y SIEMPRE debe confirmarse.
- cribado de ERC en pacientes con *hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 o enfermedad cardiovascular* establecida.
- cribado en:
 - personas mayores, al menos a *partir de los 60 años*,
 - *obesas*
 - *familiares* de primer grado de pacientes con enfermedad renal hereditaria,
 - *enfermedades obstructivas del tracto urinario*,
 - *tratamiento prolongado con fármacos nefrotóxicos*,
 - *factores de riesgo* de enfermedad cardiovascular
 - *antecedentes de insuficiencia renal aguda, infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes y neoplasias* asociadas

Diagnóstico de ERC

Estimación del FG

ECUACIONES A UTILIZAR PARA MÉTODOS DE **MEDIDA DE CREATININA CON TRAZABILIDAD A IDMS (ESTANDARIZADOS)**

Ecuación CKD-EPI

Etnia blanca:

Mujeres

$$\text{Creatinina} < 0,7 \text{ mg/dL} \quad \text{FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dL} \quad \text{FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Hombres

$$\text{Creatinina} < 0,9 \text{ mg/dL} \quad \text{FGe} = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dL} \quad \text{FGe} = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Etnia negra:

Mujeres

$$\text{Creatinina} < 0,7 \text{ mg/dL} \quad \text{FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dL} \quad \text{FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Hombres

$$\text{Creatinina} < 0,9 \text{ mg/dL} \quad \text{FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dL} \quad \text{FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$$

Diagnóstico precoz de ERC- CKD-EPI

Ver comentario editorial en página 143

Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular

R. Montañés Bermúdez¹, J. Bover Sanjuán², A. Oliver Samper¹, J.A. Ballarín Castán², S. Gràcia García¹

Servicios de ¹Laboratorio y ²Nefrología. Fundació Puigvert. Universitat Autònoma de Barcelona FP/UAB. Red Nacional de Investigación en Nefrología (REDINREN). Instituto de Investigación Carlos III. Madrid

Nefrología 2010;30(2):185-94

Concordancia casi 80% ERC3A y casi 99% ERC 5

Falsos positivos previos. Reclasificación de pacientes, especialmente **mujeres < 70 años** catalogados como ERC 3 por MDRD-IDMS

Diagnóstico de ERC

Evaluación del daño renal

- Recomendamos la *medición del cociente albúmina/creatinina en orina*, preferentemente en la *primera orina de la mañana*.

1.3 Clasificación-Diagnóstico de ERC

- Las **KDIGO** han propuesto una nueva clasificación pronóstica de ERC basada en estadios de FG y albuminuria.
- Esta clasificación contempla una división de **6 categorías de riesgo** en función del FG (**G1, G2,-G3A, G3B, G4 y G5**) que se complementan con **3 categorías de riesgo** según la concentración del **cociente albúmina/creatinina (A1, A2 y A3)**.
- Se denomina **A1** la presencia de valores óptimos y normales-altos de albúmina/creatinina (< 10 mg/g y 10-29 mg/g); **A2** para valores altos (30-299 mg/g) y **A3** que incluye valores altos y de rango nefrótico (300-1999 y > 2000 mg/g, respectivamente).

PRONÓSTICO DE LA ERC POR FGe Y ALBUMINURIA

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (mL/min/1.73 m ²)	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 renal	<15			

1.4 Importancia pronóstica de la ND en el riesgo CV

Objetivos de control de Presión Arterial en el paciente diabético con ERC

La **hipertensión** es un factor implicado en la progresión de la ERC conjuntamente con la proteinuria y el mal control del metabolismo hidrocarbonado.

En pacientes con ERC, el **objetivo** del tratamiento antihipertensivo es triple:

- **reducción de la presión arterial,**
- reducción del **riesgo de complicaciones cardiovasculares**
- **enlentecimiento de la progresión de la ERC.**

Alguna revisión sistemática estima el buen **control tensional** en el diabético hipertenso es tan solo del 12%^[i].

El hipertenso diabético presenta con frecuencia más alteraciones tensionales ambulatorias que el hipertenso no diabético. Dichas alteraciones están habitualmente **infradetectadas** – especialmente, la hipertensión nocturna-

En el normotenso diabético de años de evolución, hay que descartar una posible **hipertensión enmascarada**, que puede estar presente hasta en un 29% de los casos^[ii]. En el caso de los hipertensos diabéticos, un 4,9% con buen control tensional en la consulta presentan un mal control tensional ambulatorio ^[iii].

Debe considerarse un uso rutinario y protocolizado de la medida de la presión ambulatoria mediante **automedidas domiciliarias** o **monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA)** en el diabético, especialmente si presenta ERC.

Guías Europeas de Hipertensión recomiendan:

130-135 / 85-89 mmHg

ADA < 140/80 mmHg con un nivel de evidencia B [vii].

En pacientes diabéticos con proteinuria aconsejable < 130/80 mmHg.

Ausencia de suficiente evidencia que permita fijar un punto de corte de presión ambulatoria medida por MAPA de 24 h

- aconsejable < 130/80 mmHg,

- prevenir hipotensiones excesivas que puedan causar

hipoperfusión renal

[i] McLean DL, et al Can J Cardiol 2006; 22:855–860

[ii] Franklin SS, et al [Hypertension](#) 2013; 61: Mar 11. [Epub ahead of print]

[iii] Gorostidi M, et al Hypertens Res. 2011; 34:1185-1189

[iv] Chronic Kidney Disease. National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG073FullGuideline.pdf

[v] Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. AASK Collaborative Research Group. Intensive Blood-Pressure Control in Hypertensive Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2010; 363: 918-29.

[vi] Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27:2121-58

[vii] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. Diabetes Care 2013; 36 (suppl 1):S11-S66

2. Tratamiento de la hiperglucemia en el paciente con ERC

2.1. Valoración del control glucémico en pacientes con ERC

- La hemoglobina glicosilada A1C (HbA1c) es el parámetro de referencia para valorar el control metabólico en el paciente con ERC. En ERC existen unas circunstancias que limitan su precisión.

-la uremia favorece la formación de **carbamilato de hemoglobina** que interfiere en la determinación de la HbA1c cuando se determina mediante cromatografía líquida → niveles **falsamente elevados**.

- **Falso descenso** de HbA1c:

- menor vida media de los eritrocitos
- las transfusiones
- administración de ESAs

Albúmina glicada en hemodiálisis (HD) : problemas técnicos y economía. No es mayoritariamente aceptada.

2.2. Hipoglucemia y ERC

La ERC es un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia

Factores predisponentes :

-fármacos antidiabéticos presentan **excreción renal** por lo que su semivida se incrementa en pacientes con el descenso del FG.

la insulina tiene un aclaramiento renal, por lo que las *necesidades de insulina suelen reducirse* en presencia de insuficiencia renal (FG < 60 mL/min/1,73 m²)

-además, la *degradación de la insulina en los tejidos periféricos* disminuye en pacientes con ERC.

-los pacientes con uremia frecuentemente presentan hiporexia, desnutrición y reducción de los depósitos de glucógeno hepático y la *gluconeogénesis renal disminuye* a medida que se reduce la masa renal

-El **riesgo de hipoglucemia** grave en *diálisis* y en pacientes que sufren *neuropatía autonómica*.

Hipoglucemia y ERC

- ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)
- ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease, preterAx and diamiconN Controlled Evaluation)
- VADT
- -→ buscar objetivos seguros de control glucémico y una adecuada elección y dosificación de los fármacos antidiabéticos.

2.3. Objetivos de control glucémico en el paciente con ERC

necesidad de **individualizar** los objetivos de HbA1c

- El estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)

↓ 25% las complicaciones microvasculares

↓ 33% la aparición de microalbuminuria,

↓ 39% la progresión a proteinuria.

- El estudio ADVANCE produjo a los 5 años de seguimiento

↓ -reducción del 10% de complicaciones micro y Macrovasculares:

-reducción 21% de la nefropatía.

-“ 9% en la aparición de microalbuminuria.

- ACCORD , DM2 evolucionada (media de 10 años) y antecedentes de enfermedad CV clínica o subclínica y/o múltiples factores de riesgo,

exceso de mortalidad global (22%) en el grupo de control intensivo

vs el grupo de control glucémico convencional (HbA1c 6,4% vs 7,5%).



Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

The ADVANCE Collaborative Group*

ADVANCE n= 11.140 p T2DM x 5 y.

	Intensive, n=5571 HbA1c < 6,5%	Standard N= 5569 HbA1c <7,3	p
Micro/MacrV ev.	18.1%	20%	0.01
Microv events	9.4%	10,9%	0.01
Nephropathy (RR 21%)	4,1%	5,2%	0.006
Death (8,9%)	498	533 (9,6 %)	0.12
Hypoglyc.	2,7 %	1,5 %	<0.001

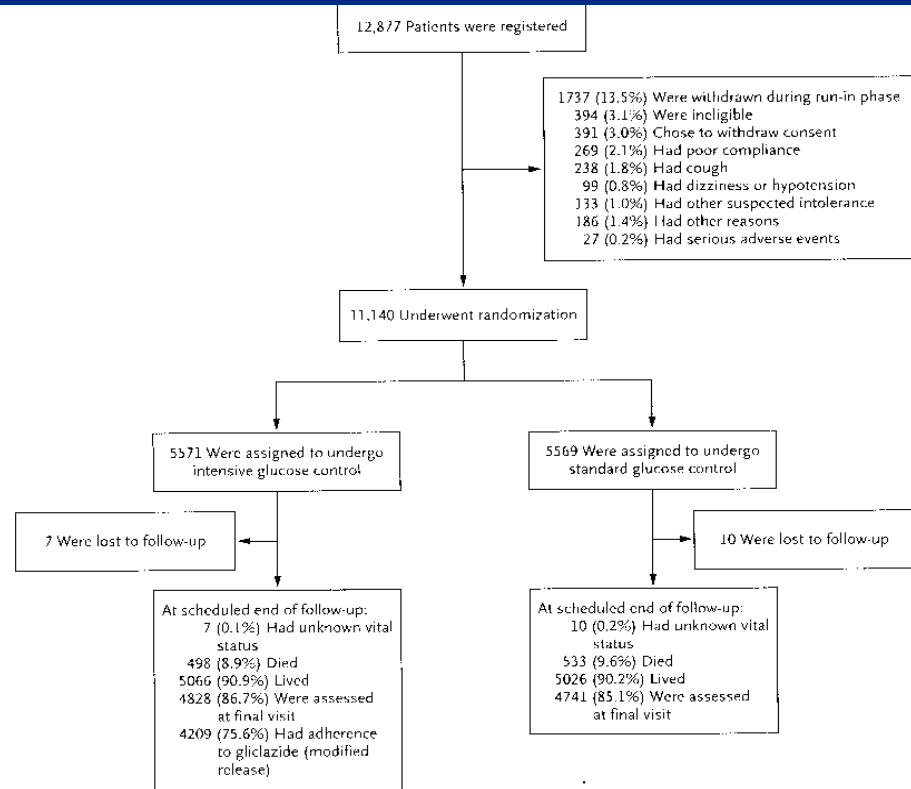


Figure 1. Enrollment, Randomization, and Follow-up of Study Participants.



Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes

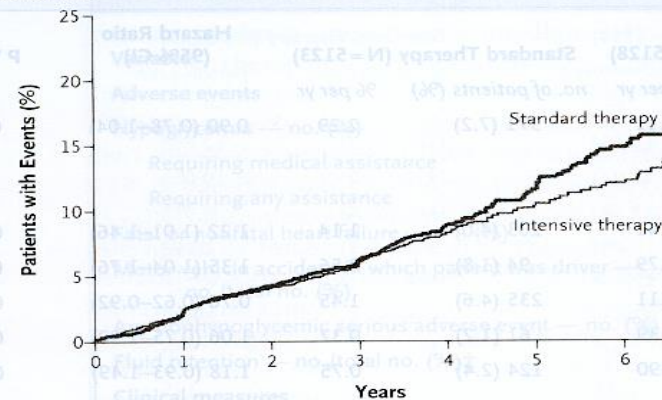
The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*

ABSTRACT

ACCORD n= 10,251 p
 established CV disease
 additional CV risk factors
 HbA1c \leq 8,1 %

	Intensive HbA1c < 6 % N= 5128	Standard HbA1c 7,5% N= 5123	p
I. Outc	352	371	0.16
Death	257	203	0.04
Hypogl ^a	538 (10,5%)	179 (3,5%)	>0.001

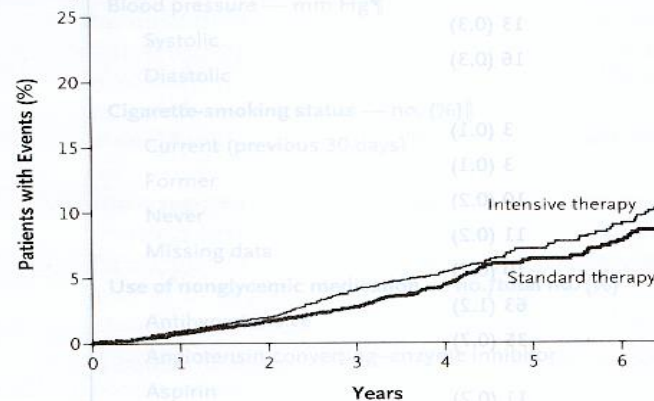
A Primary Outcome



No. at Risk

Intensive therapy	5128	4843	4390	2839	1337	475	448
Standard therapy	5123	4827	4262	2702	1186	440	395

B Death from Any Cause



No. at Risk

Intensive therapy	5128	4972	4803	3250	1748	523	506
Standard therapy	5123	4971	4700	3180	1642	499	480

Figure 2. Kaplan–Meier Curves for the Primary Outcome and Death from Any Cause.

Se recomienda la **individualización** de los objetivos de control glucémico en función de las características clínicas y psicosociales del paciente

-En **pacientes con DM2 de corta evolución**, sin comorbilidad importante,
- con un bajo riesgo de episodios de hipoglucemia y buena expectativa de vida
---> control glucémico HbA1c de 6,5%-7%.

- Esta recomendación podría ser aplicable a pacientes con DM2 y ERC leve
- (FG > 60 mL/min/1,73 m²).

--En pacientes con **DM2 de larga duración**, con comorbilidad importante,
- marcado riesgo de episodios de hipoglucemia, alto riesgo vascular o corta
- expectativa de vida, se recomienda HbA1c 7,5%-8%

- En **ancianos frágiles**, puede ser preferible un objetivo de control glucémico
- más laxo (HbA1c < 8,5%) .

Las guías 2005 K/DOQI no tienen establecido un nivel óptimo de HbA1c para pacientes en diálisis.

3. FARMACOS HIPOGLUCEMIANTES EN EL PACIENTE CON ERC

Metformina

Sulfonilureas

Glinidas

Inhibidores de alfa glucosidasa

“ “ DPP-4

Análogos de GLP-1

Insulina

4. ELECCION DEL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE EN EL PACIENTE CON ERC

Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la ND

Reducción resistencia a la insulina

Inhibidor PTP1B

Inhibidor GSK-3

Inhibición de productos avanzados de la glicosilación (AGE)

Aminoguanidina

ALT-946

Piridoxamina

OPB-9195

LR-90

COL-8

Reducción del estrés oxidativo

Epalrestat

Zopalrestat

Minalrestat

Antioxidantes

Vitaminas E y C

Apocinina, Boldina

Ácido lipoico

Inhibidores transporte de glucosa

T-1095

Proteína morfogénica ósea-7 BMP7

Glicosaminoglicanos

Sulodexide

Inhibidores de la endotelina

Avosentan, daru, atrasentan

LU-135252

Inhibidores endopeptidasa neutra

Mapatrilat

CGS-26303

Inhibidores de la ciclooxigenasa-2

CS-58236

Análogos prostaciclina

IP-2334

Antagonistas tromboxano A2

S-1452

OKY-064

Antagonistas TGF- β

CAT-152

Anticuerpos monoclonales

Antagonistas CTGF

FG-3019

Oligonucleótidos antisense

Anticuerpos monoclonales

Moduladores citoquinas inflamatorias

Etanercept

Infliximab

Pentoxifilina

Antagonistas VEGF

SU-5416

VEGFR-Tki

Ac. monoclonales

Antagonistas PDGF

STI-571

Inhibidores vía GH/IGF

PTR-3173

G120K-PEG

JB3

Inhibidores Proteinkinasa C

Ruboxistaurina

Inhibidores NF- κ B

Pirolidina DTCM

Inhibidores MAPK

PD-98059

SB-2035870

Antagonistas vasopresina

OPC-21268

Otros

GC-811007

Neuroprotectanos

Nuevas estrategias bloqueo SRAA

Inh R dual All-nefrilisina (ARNI)

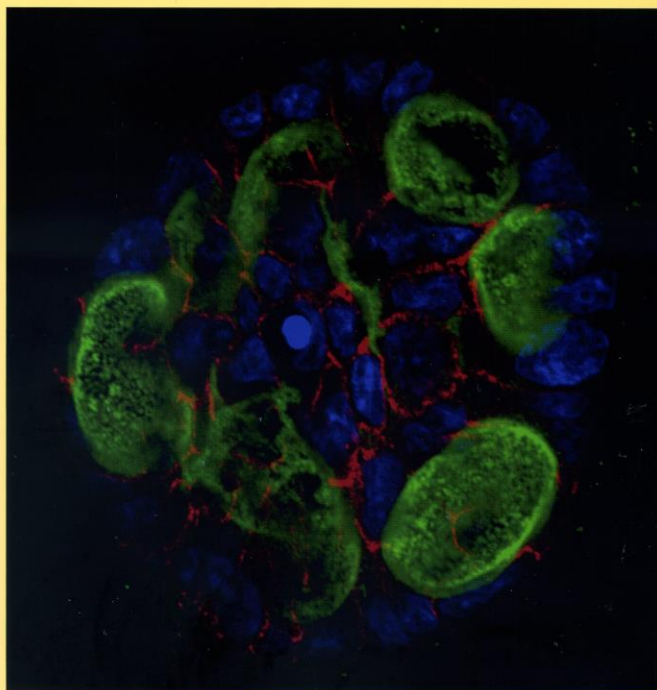
Inh Aldosteron-sintasa CYP 11B2

LCI 699

Inh Aminopep^a apstatin, ZGN201

Prorenin R block

ACE2 inhibition



ErB4 modulates tubular polarity and lumen diameter
TLR4 promotes tubular inflammation in diabetic nephropathy
Pyridorin in type 2 diabetic nephropathy
Rethinking class IV lupus nephritis



Pyridorin in Type 2 Diabetic Nephropathy

Edmund J. Lewis,* Tom Greene,[†] Samuel Spitalewiz,[‡] Samuel Blumenthal,[§] Tomas Berl,^{||} Lawrence G. Hunsicker,[¶] Marc A. Pohl,** Richard D. Rohde,^{††} Itamar Raz,^{‡‡} Yair Yerushalmy,^{§§} Yoram Yagil,^{|||} Tommy Herskovits,^{¶¶} Robert C. Atkins,^{***} Anne T. Reutens,^{***} David K. Packham,^{†††} and Julia B. Lewis,^{‡‡‡} for the Collaborative Study Group

*Rush University Medical Center, Chicago, Illinois; [†]University of Utah, Salt Lake City, Utah; [‡]Brookdale Hospital Medical Center, Brooklyn, New York; [§]Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin; ^{||}University of Colorado, Aurora, Colorado; [¶]University of Iowa, Iowa City, Iowa; ^{**}Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio; ^{††}The Collaborative Study Group, Chicago, Illinois; ^{‡‡}Hadassah Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel; ^{§§}Rabin Medical Center and Diabetes and Endocrinology Unit, Century Tower, Tel-Aviv, Israel; ^{|||}Barzilai Medical Center Campus, Faculty of Health Science, Ben-Gurion University, Ashkelon, Israel; ^{¶¶}Institution of Diabetes and Metabolism, Nahariya, Israel; ^{***}Monash University, Prahan, Victoria, Australia; ^{†††}Melbourne Renal Research Group and Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia; and ^{‡‡‡}Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

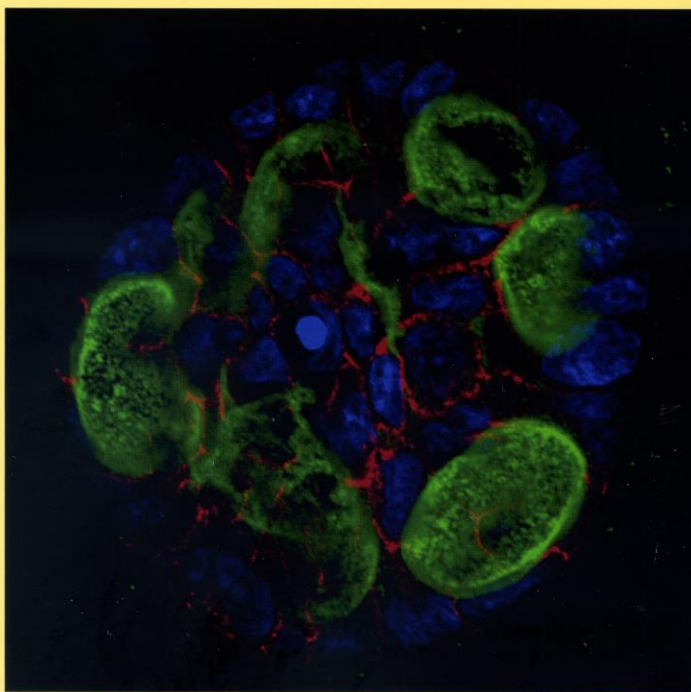
AB PYRIDOXAMINE dihydrochloride Inhibits AGEs & ROS & toxic carbonyls

N= 317 Type-2 DM proteinuric p.

- A) Placebo (n=106)
- B) Pyridorine 150 mg x 2/d (n=105)
- C) Pyridorine 300 mg x 2/d (n=106)

No change in s Creat at 52 w pyridorine vs placebo.

But patients in the lowest tertile of sCreat → less change in s Creat



ErB4 modulates tubular polarity and lumen diameter
TLR4 promotes tubular inflammation in diabetic nephropathy
Pyridorin in type 2 diabetic nephropathy
Rethinking class IV lupus nephritis



Sulodexide Fails to Demonstrate Renoprotection in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy

David K. Packham,*† Rory Wolfe,‡ Anne T. Reutens,‡§ Tomas Berl,||
Hiddo Lambers Heerspink,¶|| Richard Rohde,** Sara Ivory,‡ Julia Lewis,†† Itamar Raz,‡‡
Thomas B. Wiegmann,‡§§ Juliana C.N. Chan,||| Dick de Zeeuw,¶|| Edmund J. Lewis,¶¶||
and Robert C. Atkins,‡ for the Collaborative Study Group

Sulodexide = glycosaminoglycan polyysaccharide that decreases prot^a

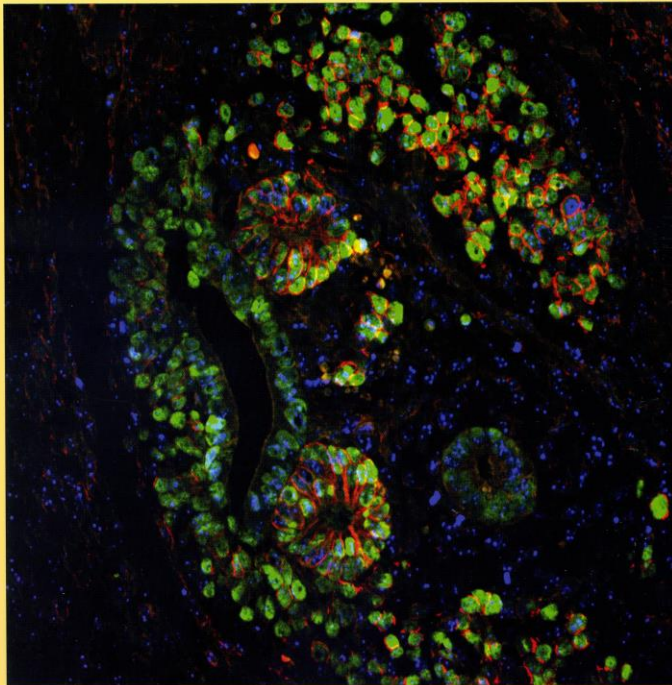
N= 1248 type 2DM p, SUN MACRO)

	Sulodexide	Plac
	n= 619	n= 629
Deaths	16	1
Composite end point	26	30
A/Cr ratio	-0,02	+0,01 (ns)

→No renoprotective effect of Sulodexide

JASN

Journal of the American Society of Nephrology



Stem cell secretome nanofibers are renoprotective
 V1a receptors modulate aldosterone action on intercalated tubular cells
 Aspirin use trends with graft patency in hemodialysis
 Atrasentan reduces residual albuminuria in diabetic nephropathy

Additon of Atrasentan to Renin-Angiotensin System blockade reduces Albuminuria in Diabetic Nephropathy. Kohan D et al.

N = 89 type-2 DM p,
 eGFR > 10 ml/min
 Alb/creat 100-3000 mg/g

Atrasentan 0,25-0,75.1,75 mg/d x 8 w

↓ UACR 21, 42 & 35%

UACR > 40%	17 % in placebo g	Atras 0,25
30		
50		0,75
38		1,75

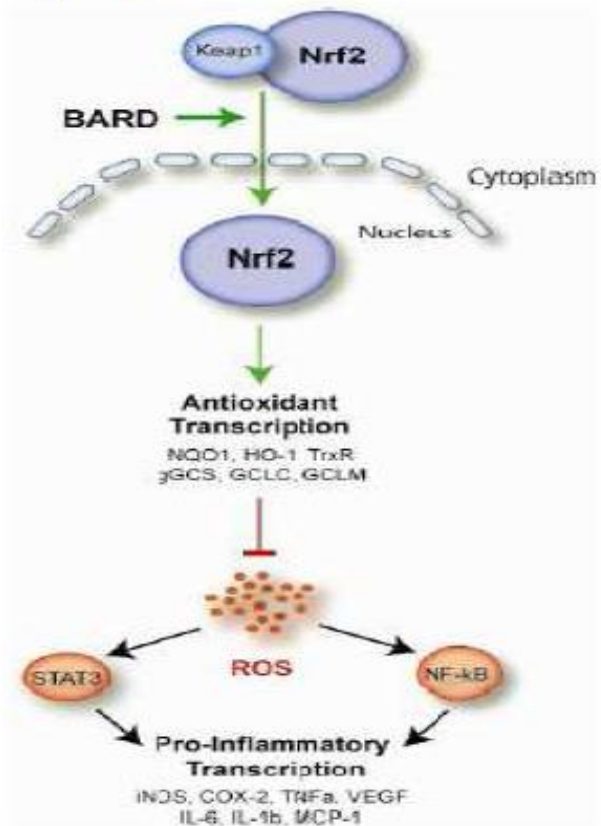
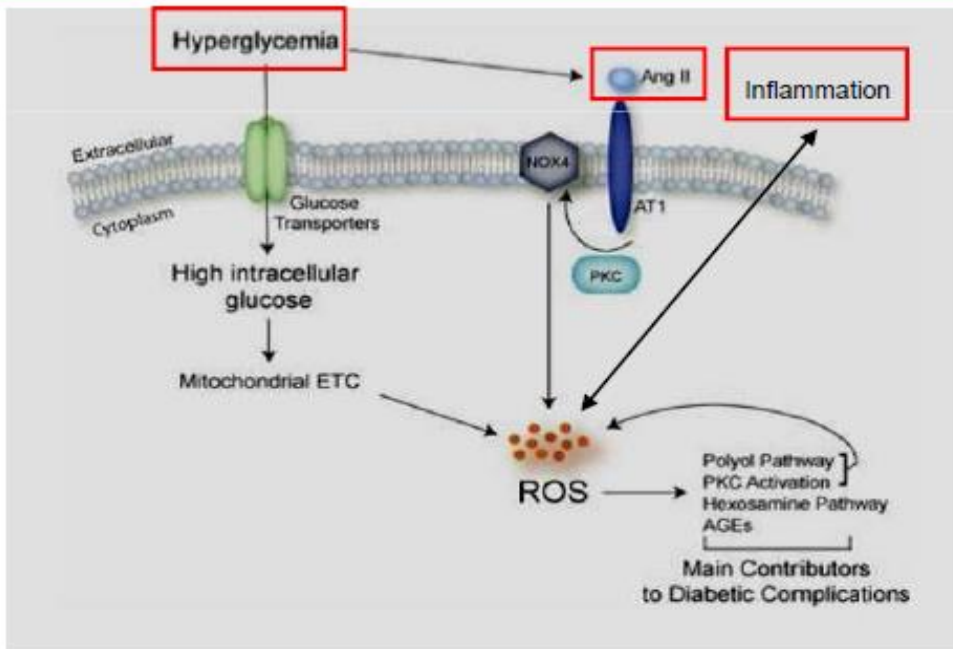
Edema	9 %
14	
18	
46	

Clinical Study Protocol M11-352
**A Randomized, Multicountry, Multicenter,
Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of
the Effects of Atrasentan on Renal Outcomes in
Subjects with Type 2 Diabetes and Nephropathy**
**SONAR: Study Of Diabetic Nephropathy
with Atrasentan**

Nrf2- NFKb MODULATORS

Induction of Nrf2 by Bardoxolone decreases ROS and subsequent inflammation and injury

Nrf2 is a transcription factor that regulates expression of > 200 genes and is protective against oxidative stress

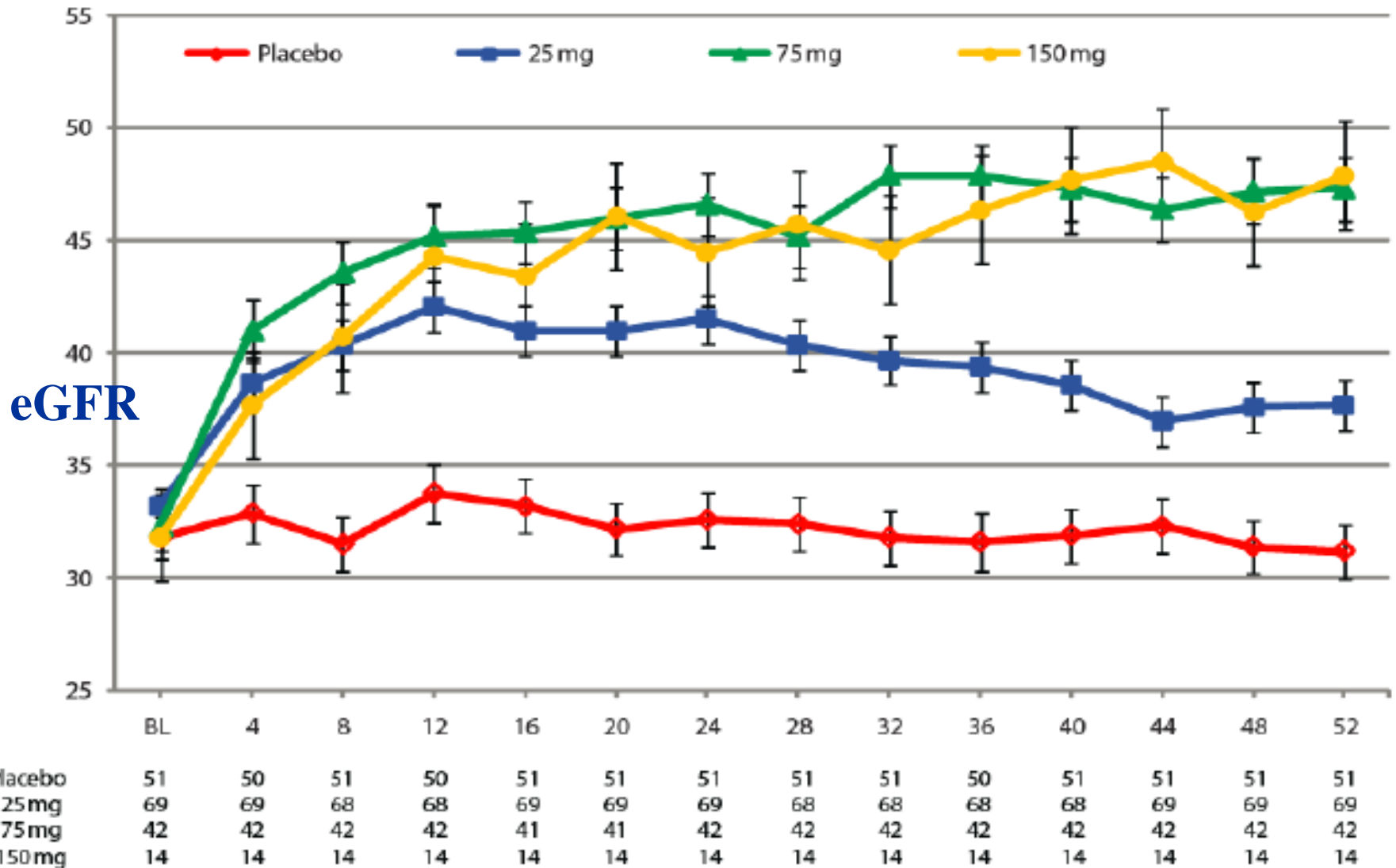


BARDOXOLONE Methyl

- Derivative of the natural product **oleanolic acid**
- antioxidant antiinflammatory modulator
- Activates the **Keap1-Nrf2 pathway** → maintaining kidney function & structure
- Reduces NFkB signaling →
 - Increases antioxidant & detoxification enzymes
 - Suppresses inflammation

Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes (BEAM St)

A



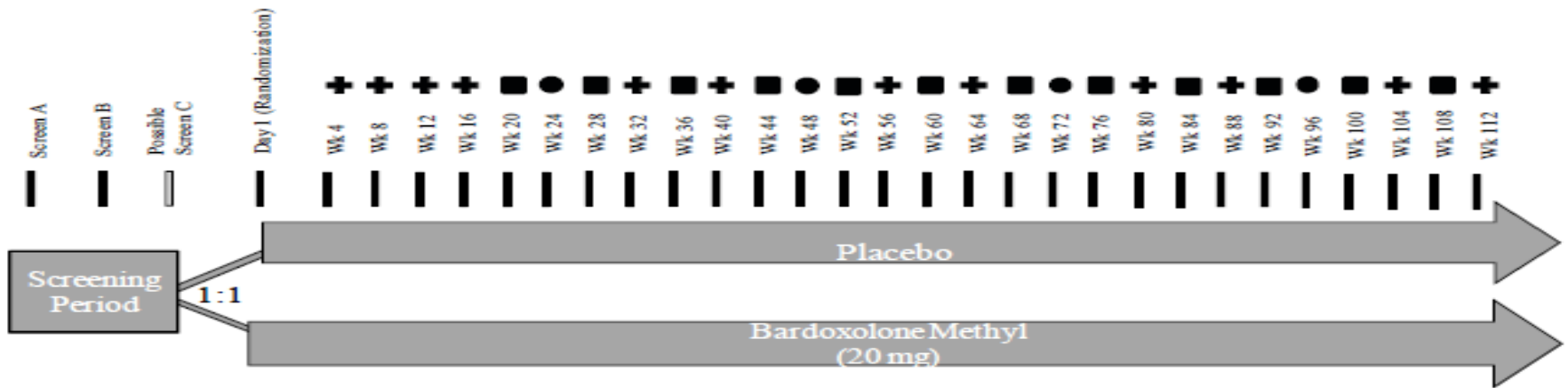


CLINICAL STUDY PROTOCOL: 402-C-0903
BARDOXOLONE METHYL EVALUATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES: THE OCCURRENCE OF RENAL EVENTS (BEACON)

REATA PHARMACEUTICALS, INC
 STUDY PROTOCOL: 402-C-0903

PAGE 81 OF 97

13.6 Appendix F – Visit Schedule



In-Person Visit
 Telephone Contact
 Semi-Annual Visit

RESULTS

X follow-up 9 mo

Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 Chronic Kidney Disease

Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Tadao Akizawa, M.D., Ph.D., Paul Audhya, M.D., M.B.A., George L. Bakris, M.D., Melanie Chin, Ph.D., Heidi Christ-Schmidt, M.S.E., Angie Goldsberry, M.S., Mark Houser, M.D., Melissa Krauth, M.B.A., Hiddo J. Lambers Heerspink, Pharm.D., Ph.D., John J. McMurray, M.D., Colin J. Meyer, M.D., Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.S., Giuseppe Remuzzi, M.D., Robert D. Toto, M.D., Nosratola D. Vaziri, M.D., Christoph Wanner, M.D., Janet Wittes, Ph.D., Danielle Wrolstad, M.S., and Glenn M. Chertow, M.D., M.P.H., for the BEACON Trial Investigators*

	Bardoxolone N=1088 20mg/d	Placebo N=1097	RR	p
I composite out	69 (6%)	69(6%)	0.98	0,92
ESRD	43	51	0,82	0,35
CV death	44	31	1,47	0,10
Heart F hospitz. / dead	96	55	1.83	0.001
sGFR,BP,alb/cr	↑	↓		
Body weight	↓	=		
Total adverse e.	717	557		

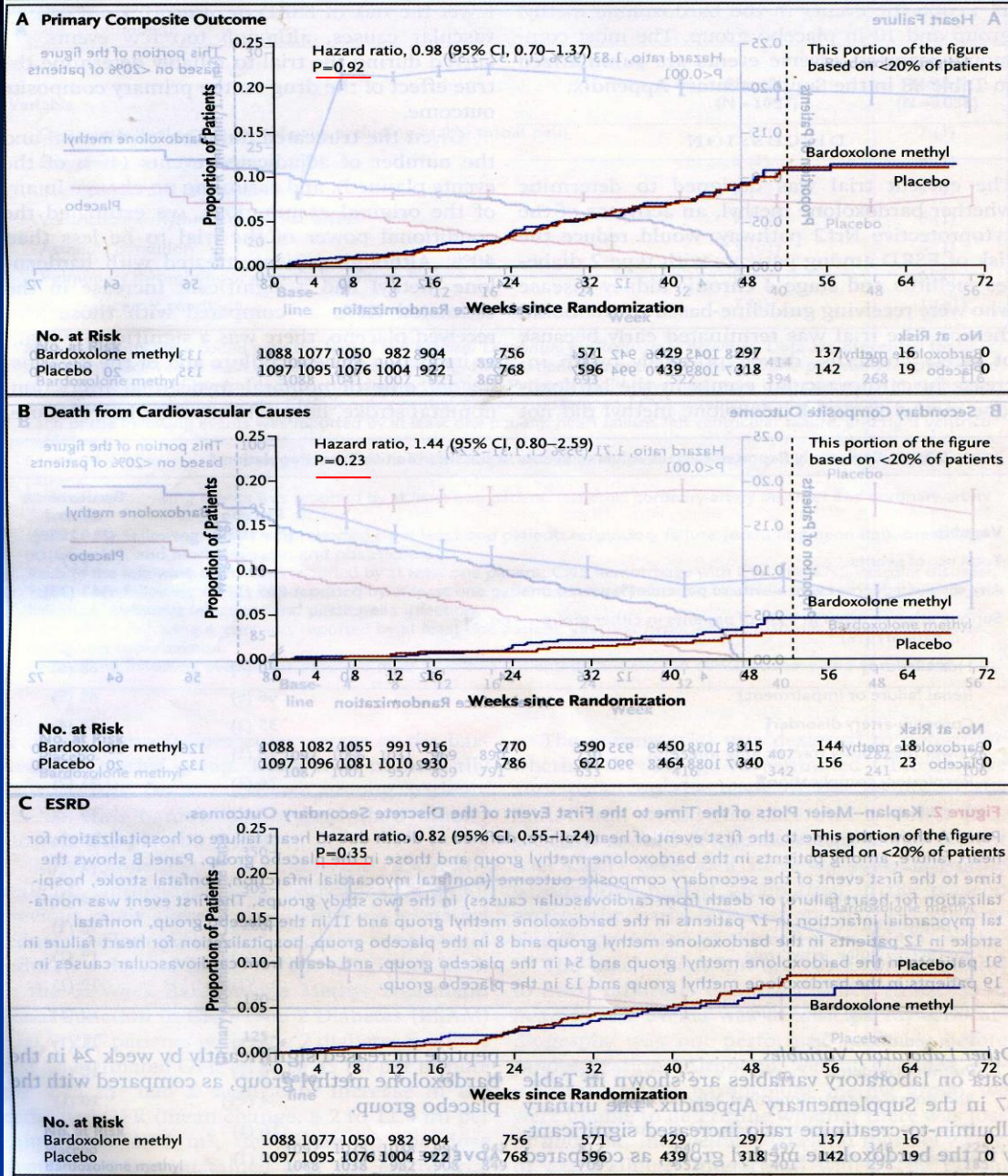
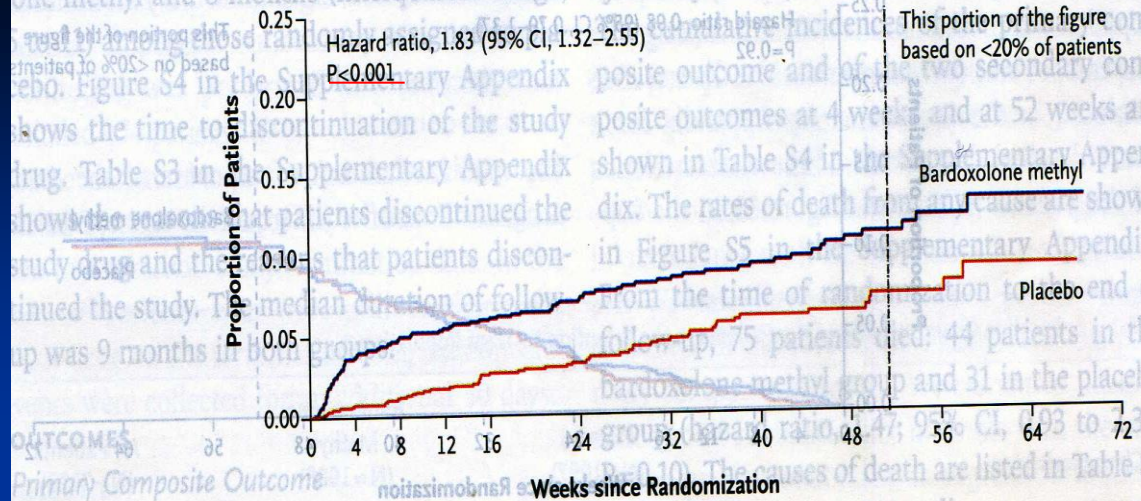


Figure 1. Kaplan–Meier Plots of the Time to the First Event of the Primary Outcome and Its Components.
 Panel A shows the time to the first occurrence of the primary composite outcome (end-stage renal disease [ESRD] or death from cardiovascular causes) among patients in the bardoxolone methyl group and those in the placebo group. Panel B shows the time to death from cardiovascular causes in the two study groups, and Panel C the time to the development of ESRD in the two groups.

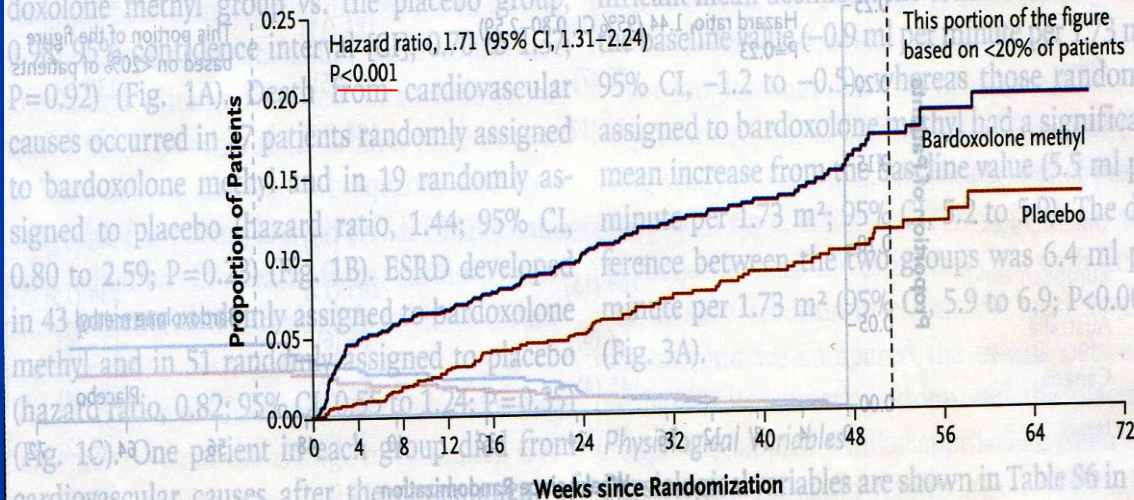
A Heart Failure



No. at Risk

Bardoxolone methyl	1088	1045	1006	942	864	723	548	417	288	133	15	0
Placebo	1097	1089	1070	994	907	762	591	436	315	135	20	0

B Secondary Composite Outcome



No. at Risk

Bardoxolone methyl	1088	1038	999	935	855	712	537	409	278	126	15	0
Placebo	1097	1088	1068	990	902	754	582	430	310	132	20	0

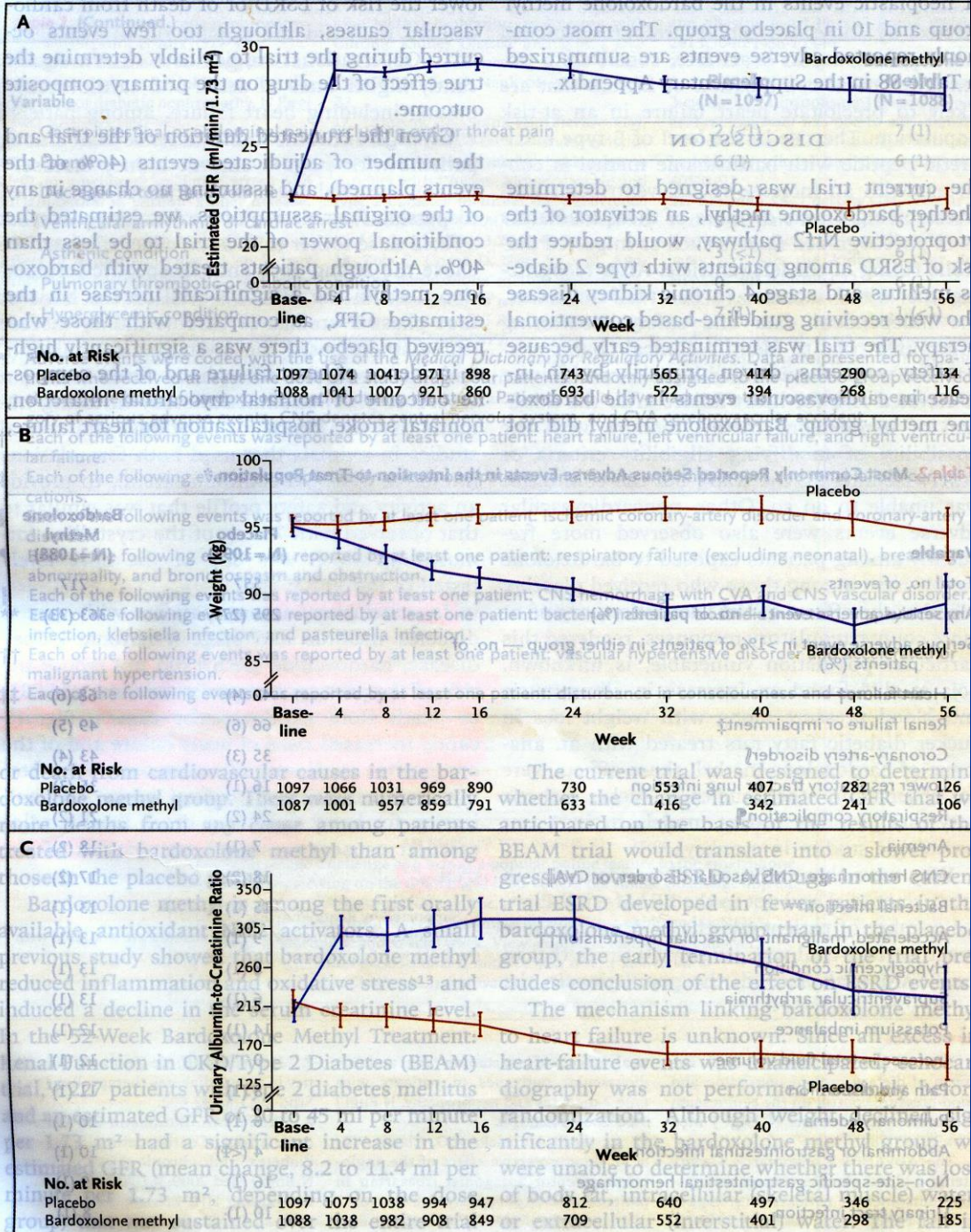
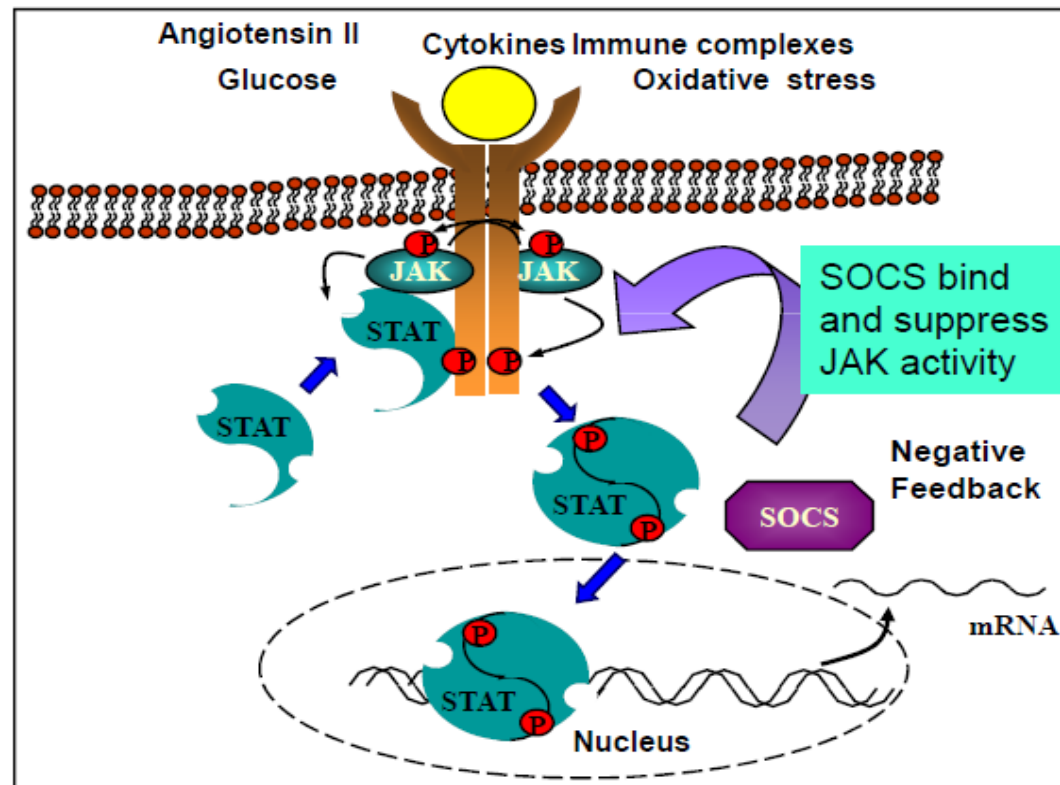


Figure 3. Estimated Glomerular Filtration Rate (GFR), Body Weight, and Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio.

Targeting intracellular pathways in Diabetic Nephropathy. II

Inhibition of **JAK/STAT** pathway in diabetic nephropathy



- Cell activation
- Cell proliferation
- Inflammation
- Matrix synthesis

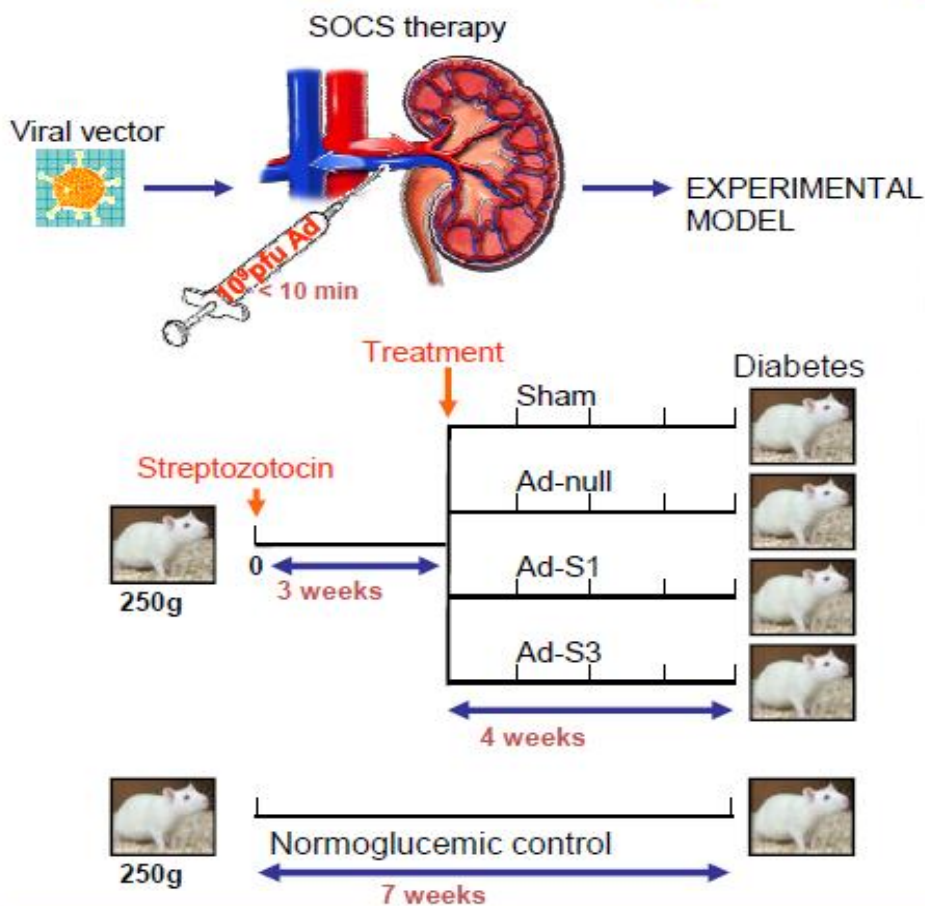
JAK = Janus Kinase Receptor

STAT = Small Signal Transducer & Activator of Transcription

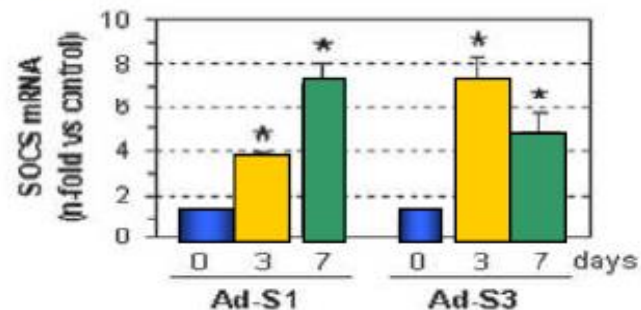
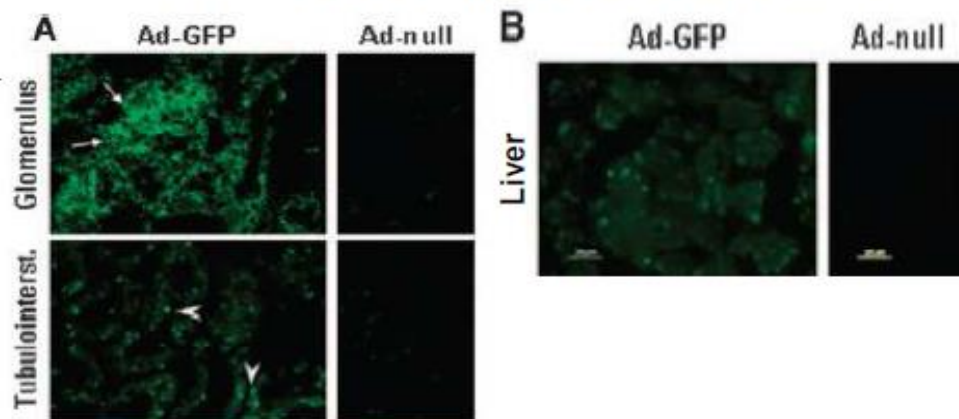
SOCs = Small Outer Capside head proteins

Targeting intracellular pathways in Diabetic Nephropathy

SOCS gene therapy abrogates diabetic nephropathy



Adenovirus-mediated gene delivery increases SOCS expression in control rats



SRAA. CASCADA ENZIMATICA Y PRODUCTOS DE DEGRADACION

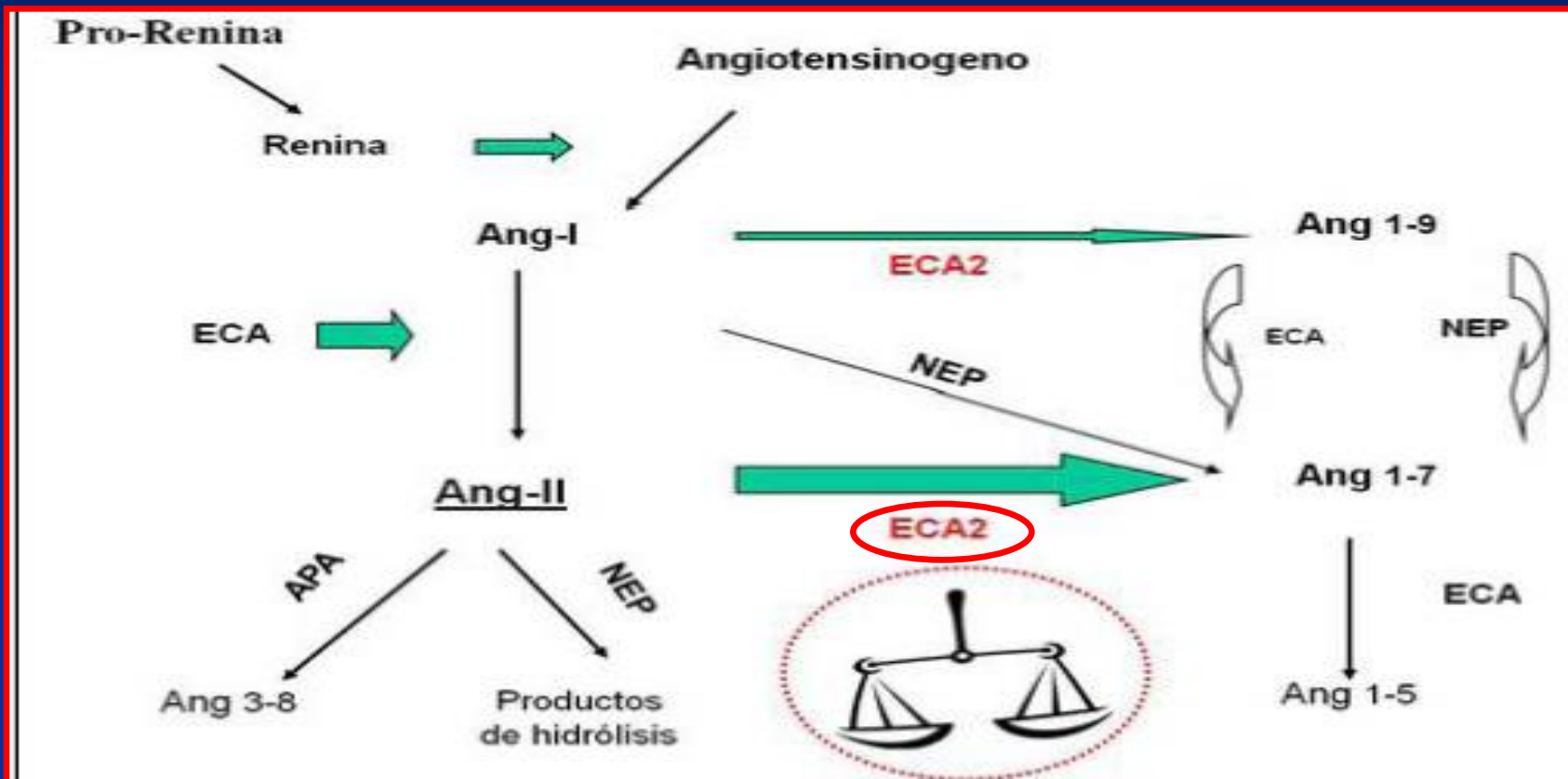
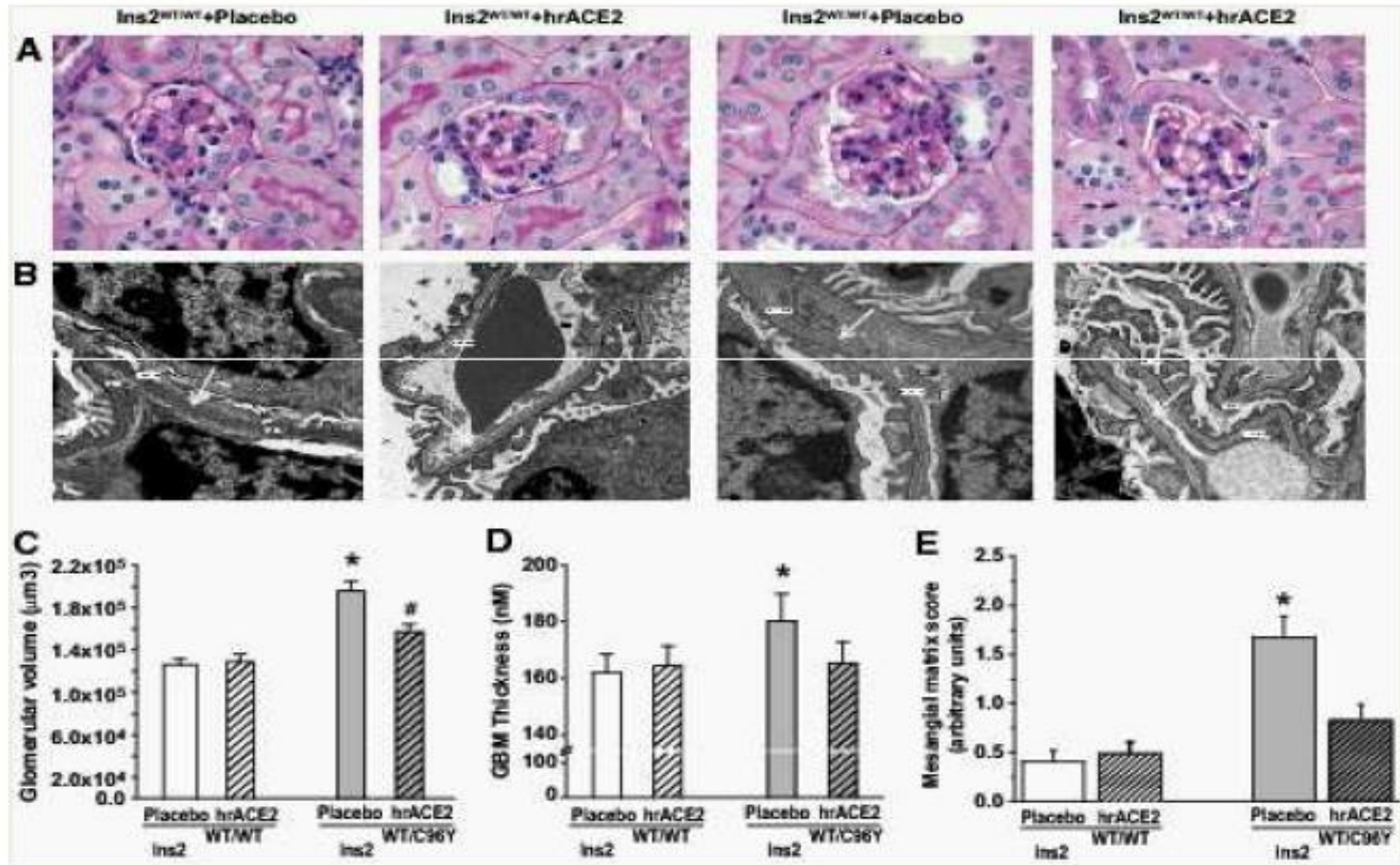


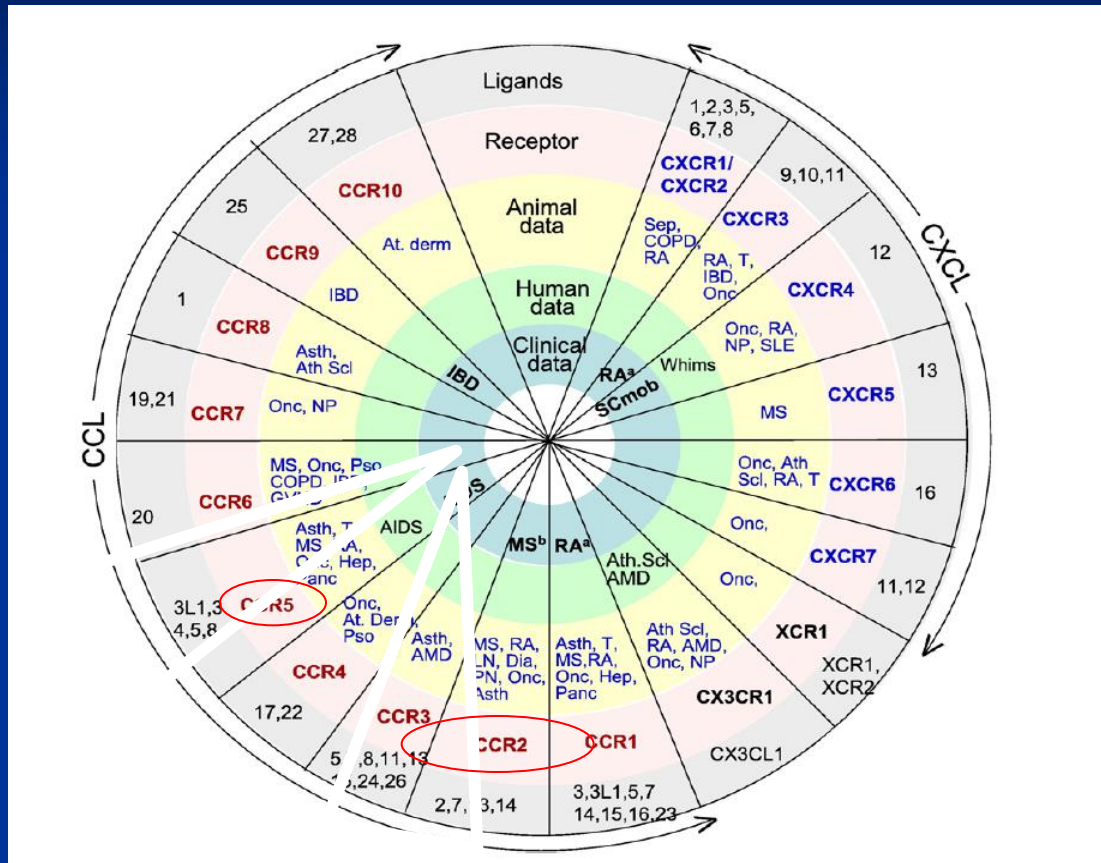
Figura 9: Visión ampliada del SRAA. Se muestra la cascada enzimática y los productos de degradación del SRAA. La renina es la enzima limitante de inicio de la cascada. El principal sustrato de la ECA es la Ang-I y el producto de su degradación, la Ang-II es el principal sustrato de la ECA2. Se muestran los lugares de acción de otros péptidos menos activos como la Aminopeptidasa A (APA) y la Nephelisin (NEP).

HuR ACE2 reduces the progression of diabetic nephropathy



© 2010 by the American Diabetes Association, Inc.

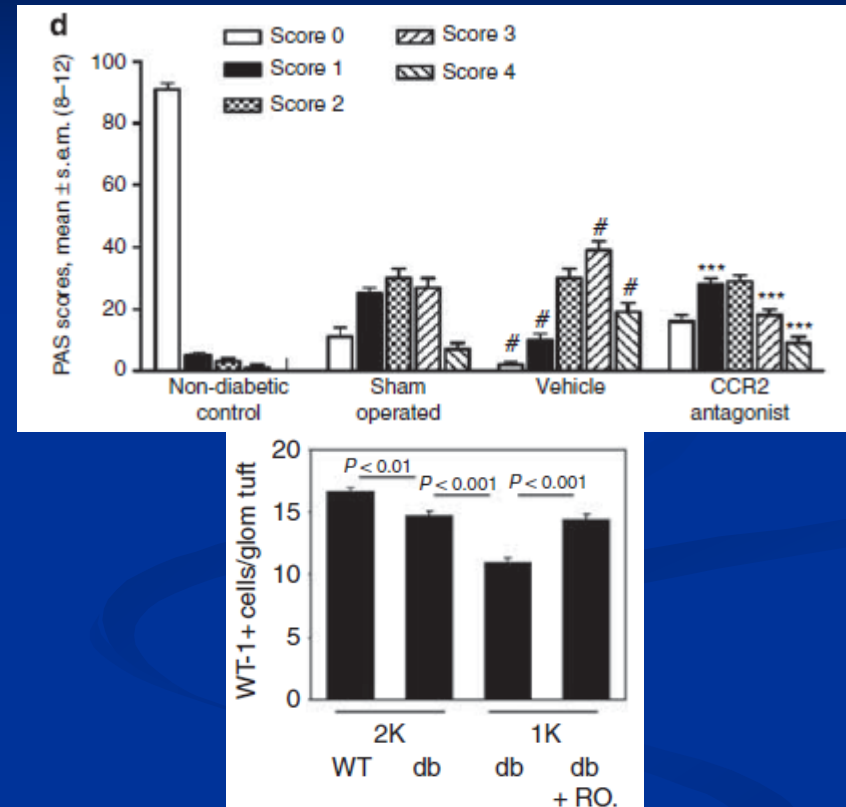
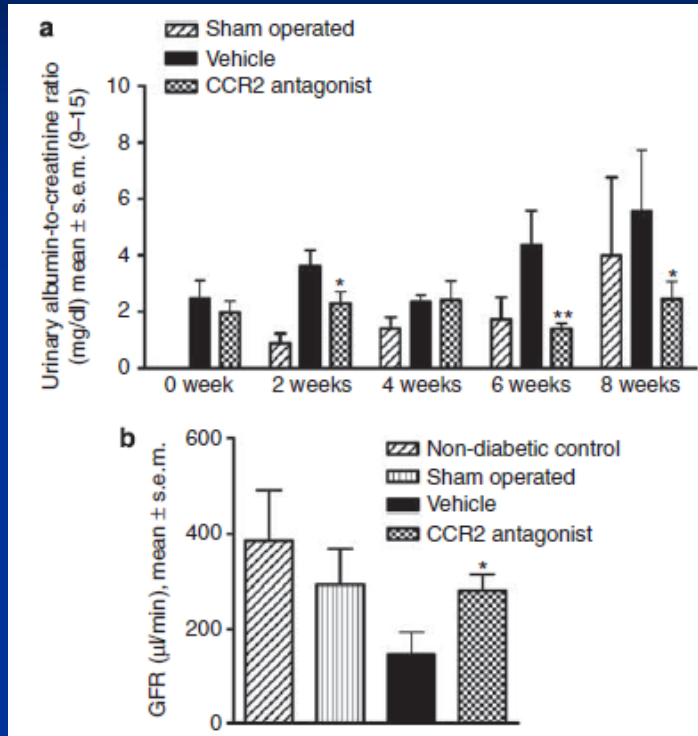
Family of Chemokine Ligands and Receptors



CCR2 and CCR5 involved in immune cell homing

Emerging broader physiological role

CCR2 Antagonism is an exciting approach to CKD



- More than 15 separate publications support the approach of blocking CCR2 receptors
- Has the potential to reduce renal inflammation, reduce renal fibrosis and preserve podocyte function

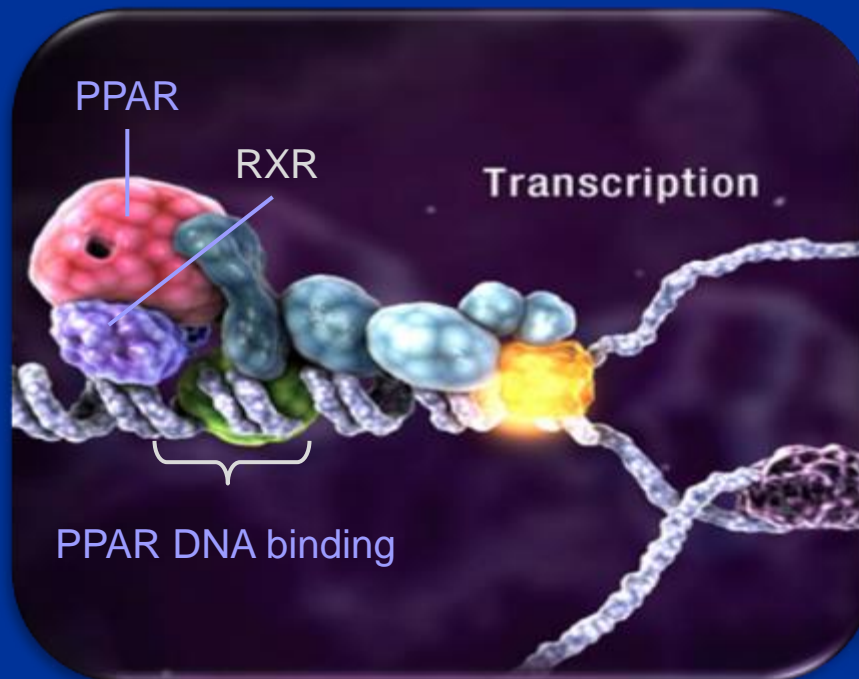


PF-04634817

- Highly **selective dual antagonist at CCR2 and CCR5 receptors**
 - Low nM potency
 - Human experience in almost 90 healthy volunteers
 - Oral and suitable for once daily dosing
 - Maximum daily dose to date has been 300mg
 - 14 days
 - Well tolerated
 - Human pharmacology demonstrated in clinical studies
- Cleared through **combination of renal clearance and hepatic metabolism**
 - Intend to avoid dosing in subjects with severe renal impairment at this stage

PPARs are nuclear hormone receptors

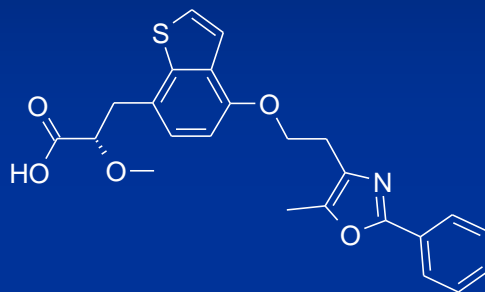
- Structurally similar to steroid hormone receptors
- Heterodimerize with RXR and modulate expression of **genes involved in fuel metabolism and inflammation**
- Activated by a variety of endogenous fatty acids and fatty acid derivatives
- **Potential targets for treatment of cardiometabolic disorders**



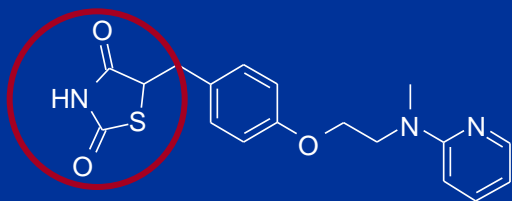
Lipid synthesis and oxidation
Glucose uptake
Inflammation
Immunoregulatory genes

Aleglitazar: structurally distinct from TZDs & fibrates

Aleglitazar (a balanced PPAR- α/γ agonist)

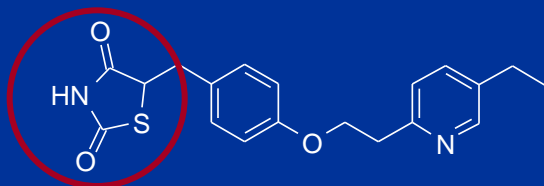


Thiazolidinediones (PPAR- γ agonists)



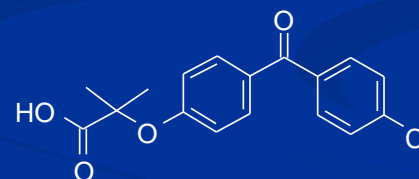
Rosiglitazone

Thiazolidinedione moiety



Pioglitazone

Fibrates (PPAR- α agonists)

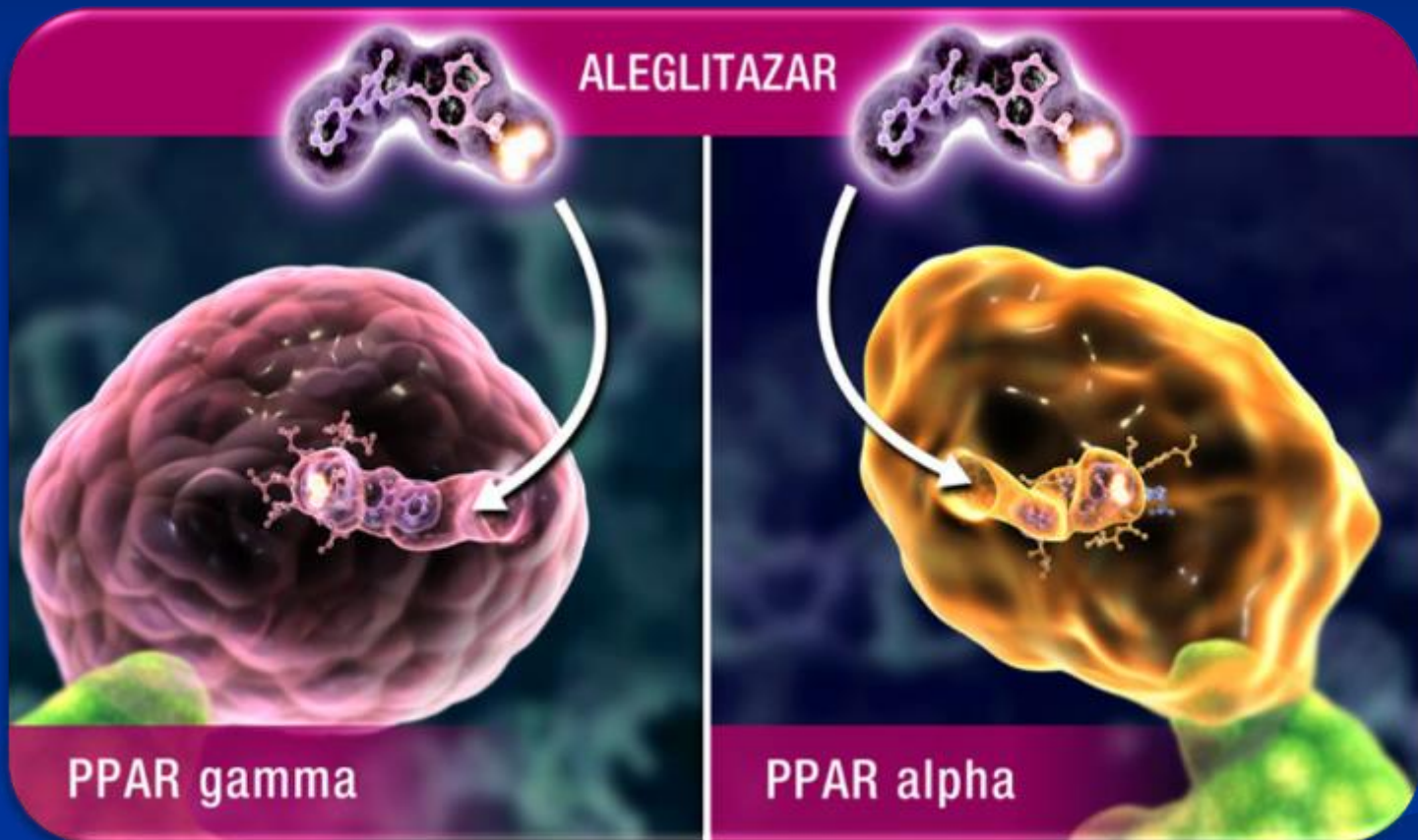


Fenofibric acid



Gemfibrozil

Aleglitazar activation of PPAR- α & PPAR- γ



Summary of aleglitazar effects

- Aleglitazar is a balanced dual PPAR- α / γ agonist⁴⁻⁷
 - Distinct gene signature profile including *anti-inflammatory effects*
 - *Improves lipid and glycemic control* in preclinical models
 - Preclinical efficacy and safety package support clinical development of aleglitazar

1. Yki-Jarvinen H, et al. *N Engl J Med* 2004; 351:1106–1118.

2. Jun M, et al. *Lancet* 2010; 375:1875–1884.

3. Lalloyer F, Staels B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:894–899.

4. Benardeau A, et al. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19:2468–2473.

5. Hansen BC, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2011; DOI 10.1186/1475-2840-10-7.

6. Dzyakanchuk A, et al. *Circulation* 2010; 122:A10854.

7. Blander G, et al. *Diabetes* 2009; 58(suppl 1):A295.

Summary of aleglitazar effects

- Aleglitazar is a balanced dual PPAR- α / γ agonist⁴⁻⁷
- Distinct gene signature profile including *anti-inflammatory effects*
- *Improves lipid and glycemic control* in preclinical models
- Preclinical efficacy and safety package support clinical development of aleglitazar

1. Yki-Jarvinen H, et al. *N Engl J Med* 2004; 351:1106–1118.

2. Jun M, et al. *Lancet* 2010; 375:1875–1884.

3. Lalloyer F, Staels B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:894–899.

4. Benardeau A, et al. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19:2468–2473.

5. Hansen BC, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2011; DOI 10.1186/1475-2840-10-7.

6. Dzyakanchuk A, et al. *Circulation* 2010; 122:A10854.

7. Blander G, et al. *Diabetes* 2009; 58(suppl 1):A295.

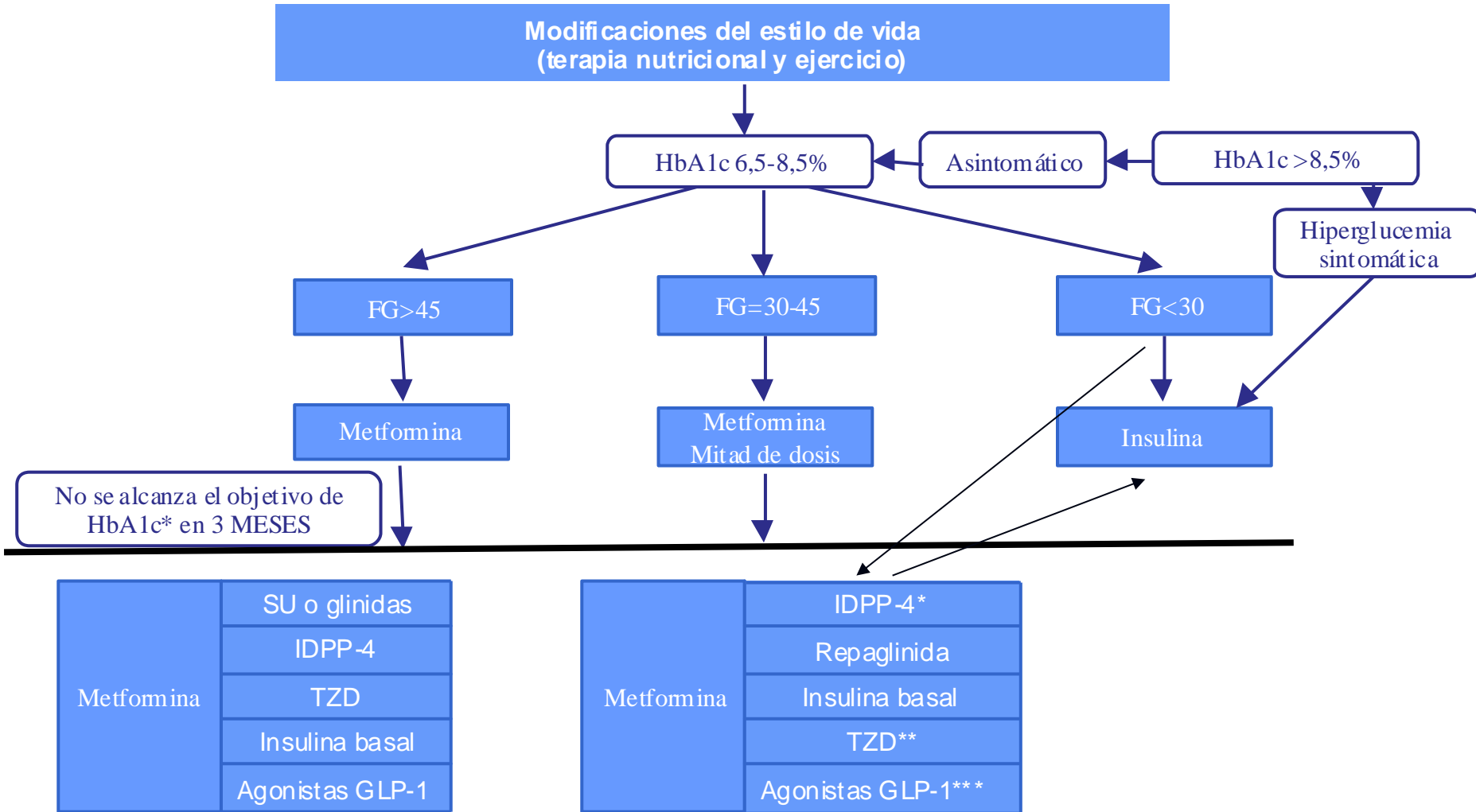
HEPATOCTYTE GROWTH FACTOR GENE THERAPY ENHANCES INFILTRATION OF MACROPHAGES AND MAY INDUCE KIDNEY REPAIR IN A MOUSE MODEL OF DIABETIC NEPHROPATHY

M Flaquer PhD¹, M Franquesa PhD¹, A Vidal MD², N Bolaños¹, J Torras MD¹, N Lloberas PhD¹, JM Grinyó MD¹, JM Cruzado MD¹. ¹Nephrology, IDIBELL, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain and ²Physiology, IDIBELL, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

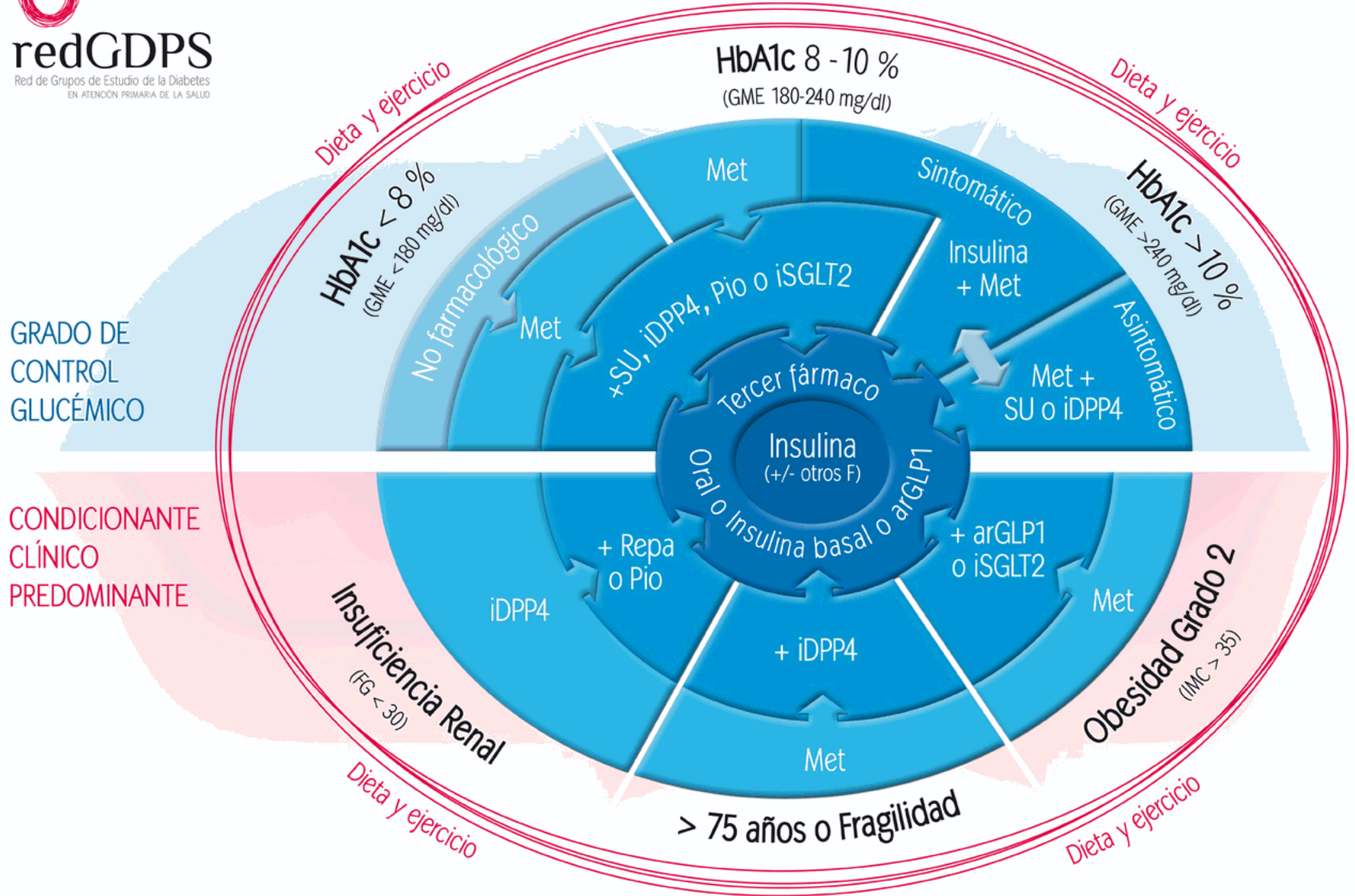
Introduction. Hepatocyte growth factor (HGF) is known to be a growth factor with antifibrotic and regenerative properties. The aim of this study is to evaluate whether bone marrow-derived cells are involved in this HGF-induced repair process.

Methods. Bone marrow transplantation (BMT) was performed on 24wk old db/db diabetic mice, from C57BL6 EGFP+ donor mice. Recipients were lethally irradiated with a dose of 10.5Gy and reconstituted 1h post irradiation with 7.5×10^6 donor cells/animal by intravenous injection in the tail vein. Chimerism was analyzed 5 weeks after BMT, and divided into four treatment groups and followed for 4 weeks: db/db-BMT (n=11), diabetic animals with BMT; db/db+HGF, (n=12), diabetic animals with BMT and treated by HGF; db/db+G-CSF (n=10), diabetic animals with BMT and treated by G-CSF and db/db+HGF+G-CSF (n=11), diabetic animals with BMT and treated by HGF and G-CSF. db/- (n=10) were used as non-diabetic animals, and db/db (n=10), diabetic animals, as age-matched control groups.

Algoritmo de recomendaciones en pacientes con DM2 y ERC

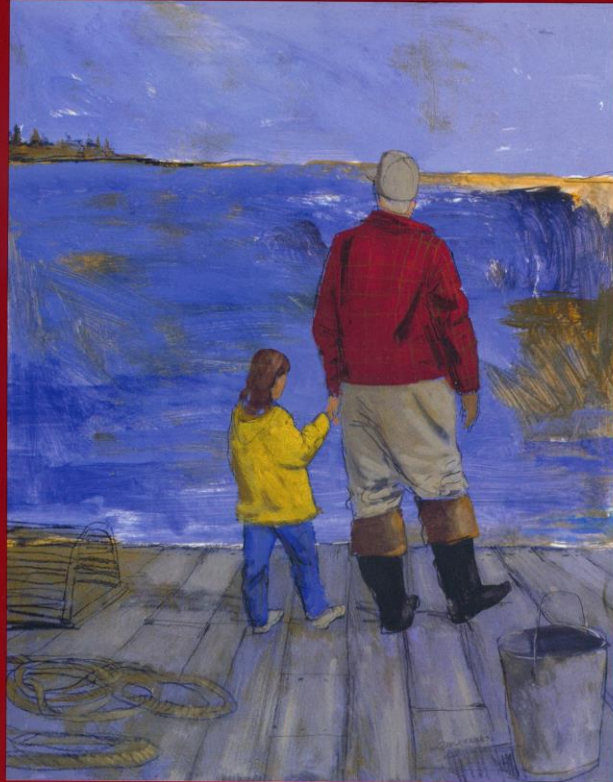


Ajuste de dosis menos linagliptina, ** Con precaución, *Exenatide: Ajuste de dosis.



Citación: Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM y Sangrós J, en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Disponible en <http://www.redgdps.org/>





Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes

R.C. Hermida, D.E. Ayala, A. Mojón, J.R. Fernández

Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the Diabetes and Aging Study

E.S. Huang, J.Y. Liu, H.H. Moffet, P.M. John, A.J. Karter

Trends in the risk for coronary heart disease among adults with diagnosed diabetes in the U.S.: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008

E.S. Ford

Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized?

R.H. Eckel, S.E. Kahn, E. Ferrannini, A.B. Goldfine, D.M. Nathan, M.W. Schwartz, R.J. Smith, S.R. Smith

Table of Contents on page v

Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. PROPOSED RECOMMENDATIONS FOR METFORMIN USE BASED ON eGFR D. Care 2011; 34(6):1431-7

≥ 60

no contraindications

$< 60, >45$

increase monitoring r. f.
Function, 3-6 mo.

$< 45, > 30$

lower dose 50%
closely monitor r. f.
do not start new p

≤ 30

stop metformin

Additional caution in:

Risk of ARF

fluctuations of r.f.

other comorbidities

potentially interacting med.

A propósito de las discrepancias entre documentos de consenso, guías de práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de la diabetes tipo 2

Alberto Martínez-Castelao^{1*}, José L. Górriz^{2*}, Eva Sola³, Carlos Morillas³, Ana Jover³, Francisco Coronel⁴, Juan Navarro-González^{5*}, Fernando de Álvaro^{6*}

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. Hospitalet de Llobregat, Barcelona

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

³ Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

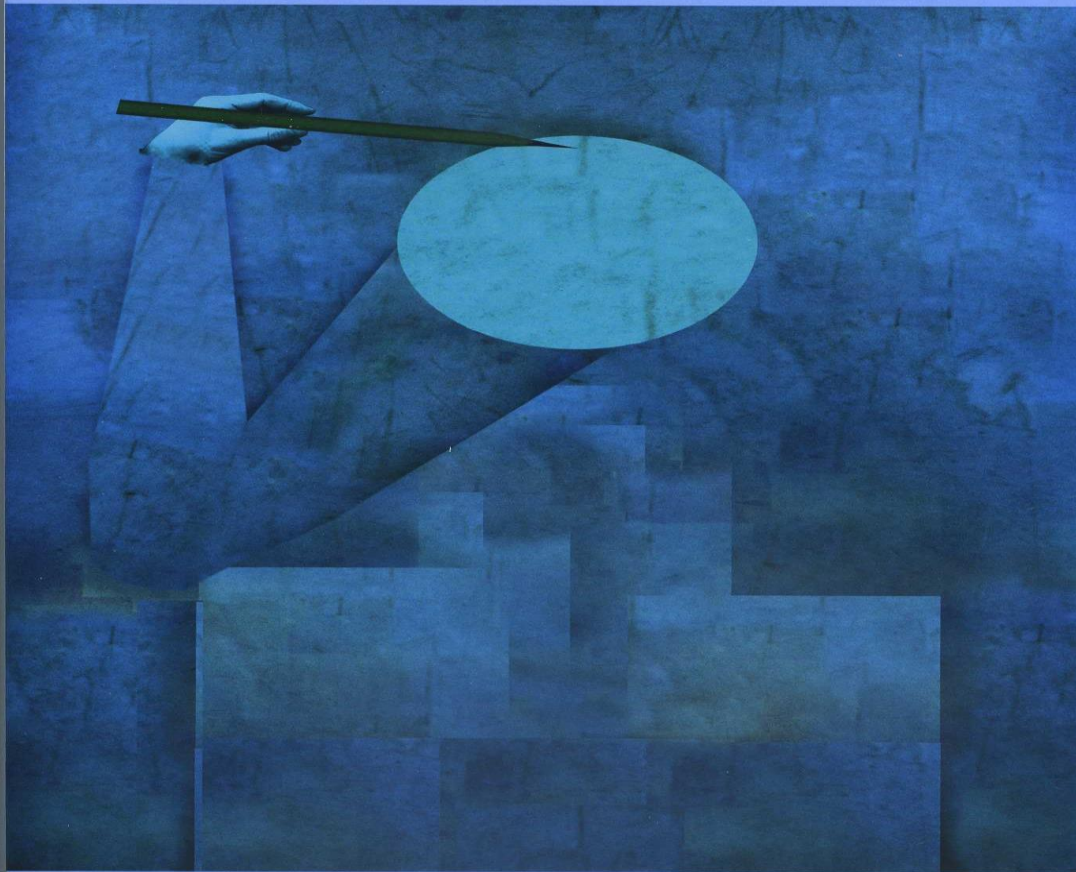
* GEENDIAB (Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Diabética) y REDINREN (Red de Investigación Renal)

Nefrología 2012;32(4):419-26

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11576

linagliptina

- **51 DM-2**, de edad 18 - 80 años, IMC 18 - 40 kg/m²-, en 7 grupos con grados diversos de FG, - con función renal normal hasta pacientes en diálisis-, han recibido una **dosis única** de linagliptina.
- farmacocinética de linagliptina.
 - **vida media y la acumulación** en pl **similares** en todos los grupos
 - la **fracción** de linagliptina **excretada sin modificar** por la orina similar en todos los grupos **< 7%**
- La concentración plasmática de linagliptina fue similar a las 24 h post dosis en todos los grupos, independientemente de la función renal.
- La vida media de linagliptina
 - 14-15 horas en los sujetos con función renal normal
 - 18 “ < 15 ml/min
- la insuficiencia renal tiene poco efecto sobre la farmacocinética →
- **mínimo ajuste de dosis** → IRC avanzada



Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study

J.B. McGill, L. Sloan, J. Newman, S. Patel, C. Saucedo, M. von Eynatten, H.-J. Woerle

Serum levels of the adipokine progranulin depend on renal function

J. Richter, D. Focke, T. Ebert, P. Kovacs, A. Bachmann, U. Lössner, S. Kralisch, J. Kratzsch, J. Beige, M. Ande, I. Bast, M. Blüher, M. Stumvoll, M. Fasshauer

Impact of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1A) Pro582Ser polymorphism on diabetic nephropathy

H.F. Gu, X. Zheng, N. Abu Seman, T. Gu, I.R. Botusan, V.G. Sunkari, E.F. Lokman, K. Brismar, S.-B. Catrina

Insulin resistance, brain atrophy, and cognitive performance in late middle-aged adults

A.A. Willette, G. Xu, S.C. Johnson, A.C. Birdsill, E.M. Jonaitis, M.A. Sager, B.P. Hermann, A. La Rue, S. Asthana, B.B. Bendlin

Long-term efficacy & safety of Linagliptin in patients with type 2 DM & severe renal impairment.

McGill et al Diab Care 2013; 36:237-244



ISSN 0149-5992

N= 133 type-2 DM p

A1c Hb 7-10 % . x 1 y

GFR_e < 60 ml/min:

- 7,4 % 60-30

- 80.9 % 30-15

- 11,8 % <15

Sustained A1cHb -0,72 vs +0.01

Insulin dose -6,2 vs -0.3 u/d

Adverse events 94 vs 92 %

Sever hypoglyc 3 vs 3

**GFR decline -0,8 vs -2,2 ml/
min/y**

the
ar be-
groups
ble 2).
encing
between
(45.6
6 vs.
3.1%)
related
groups,
ported
arized
ere of
both

period,
enced
up (li-
t.6%)
ecemia
ortion
tin, 24
symp-
more
p (38
sulted
pogly-
gliptin
vs. 32
ne ma-
ecemia
therapy
ucose-
3.7%);
nce in
mia be-
gliptin
is only
2 weeks
therapy
5%) vs.
0%) vs.

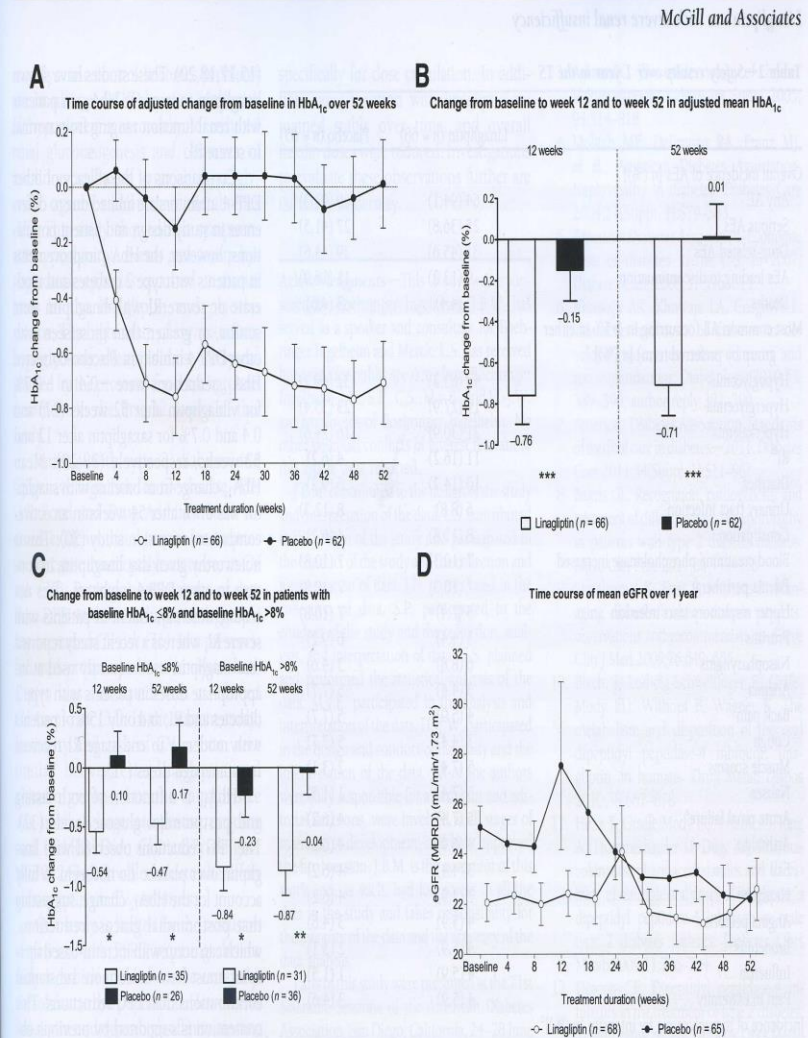


Figure 2—Time course of adjusted mean \pm SE change from baseline in HbA_{1c} over 52 weeks (A) in the FAS (LOCF). Change from baseline to week 12 and to week 52 in adjusted mean \pm SE HbA_{1c} in all patients (B) and in patients with baseline $HbA_{1c} \leq 8\%$ and baseline $HbA_{1c} > 8\%$ (C) in the FAS (LOCF). Time course of mean \pm SE eGFR over 1 year in the TS (D). * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$, *** $P < 0.0001$ vs. placebo. White bars/circles, linagliptin; black bars/circles, placebo. MDRD, modification of diet in renal disease.

events was similar in both groups (Table 2). Three deaths in each group were reported during the study. None were suspected to be treatment related.

over 52 weeks. Throughout the study, linagliptin was well tolerated, with a safety and tolerability profile similar to placebo in this vulnerable patient population. In particular, linagliptin was associated with very low risk of severe hypoglycemia, stable

many oral glucose-lowering agents are cleared by the kidney. Therefore, in patients with severe RD, most of these therapies are either not recommended or contraindicated (e.g., α -glucosidase inhibitors, metformin, thiazolidinone-like, peptide-1 receptor agonists).

CONCLUSIONS—This 1-year ran-

VIAS de SEÑALIZACION ACTIVADAS por el METABOLISMO de la GLUCOSA INTRACELULAR

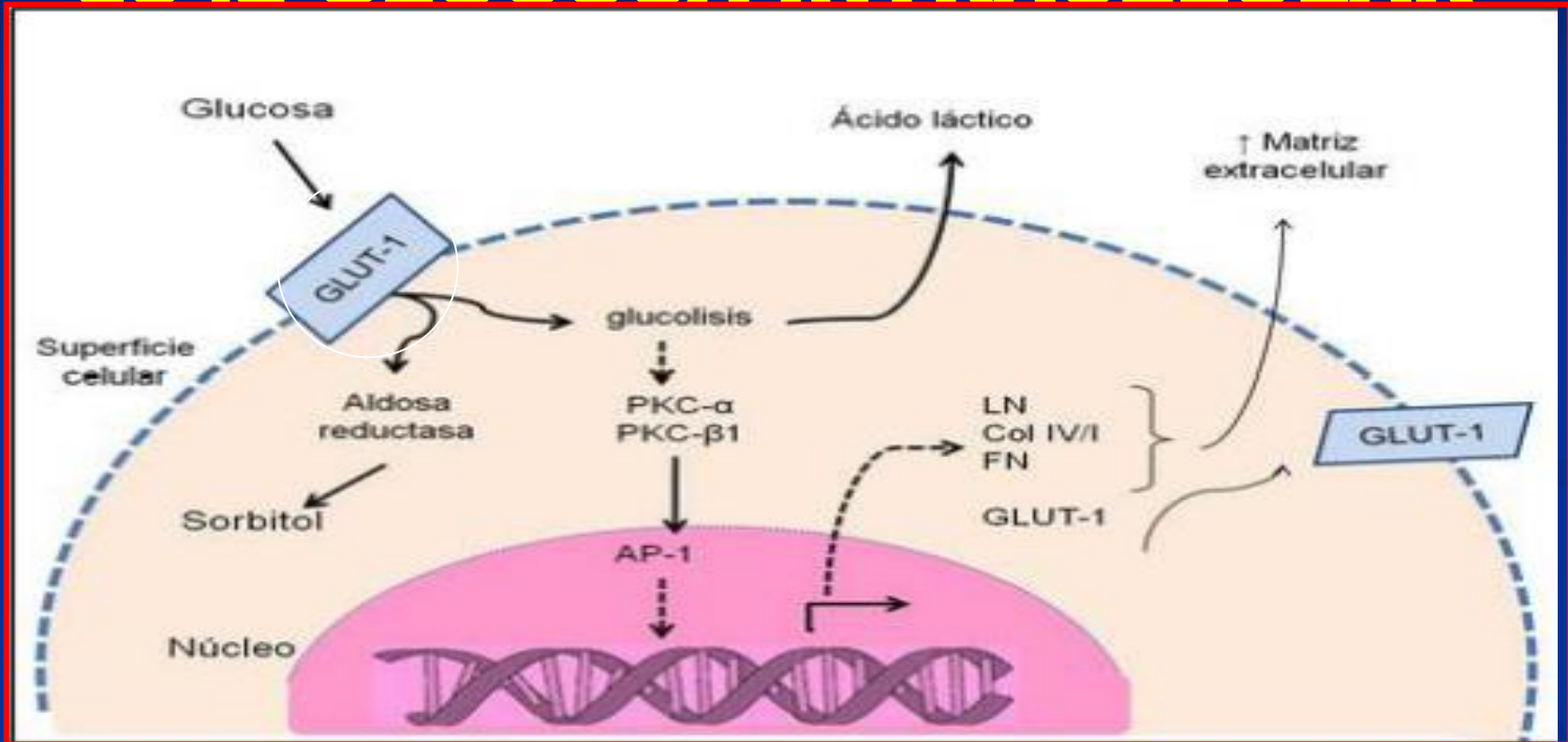
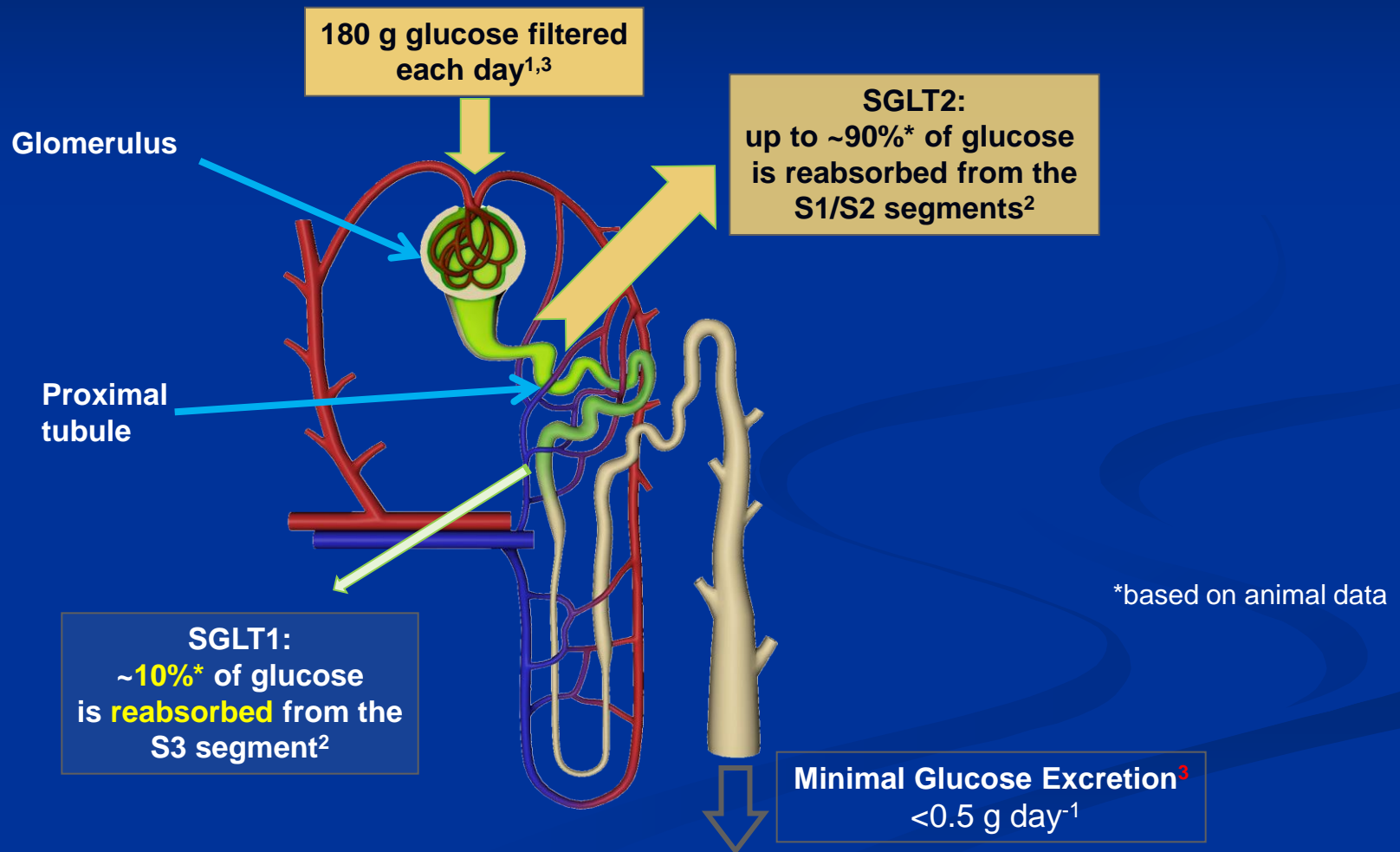


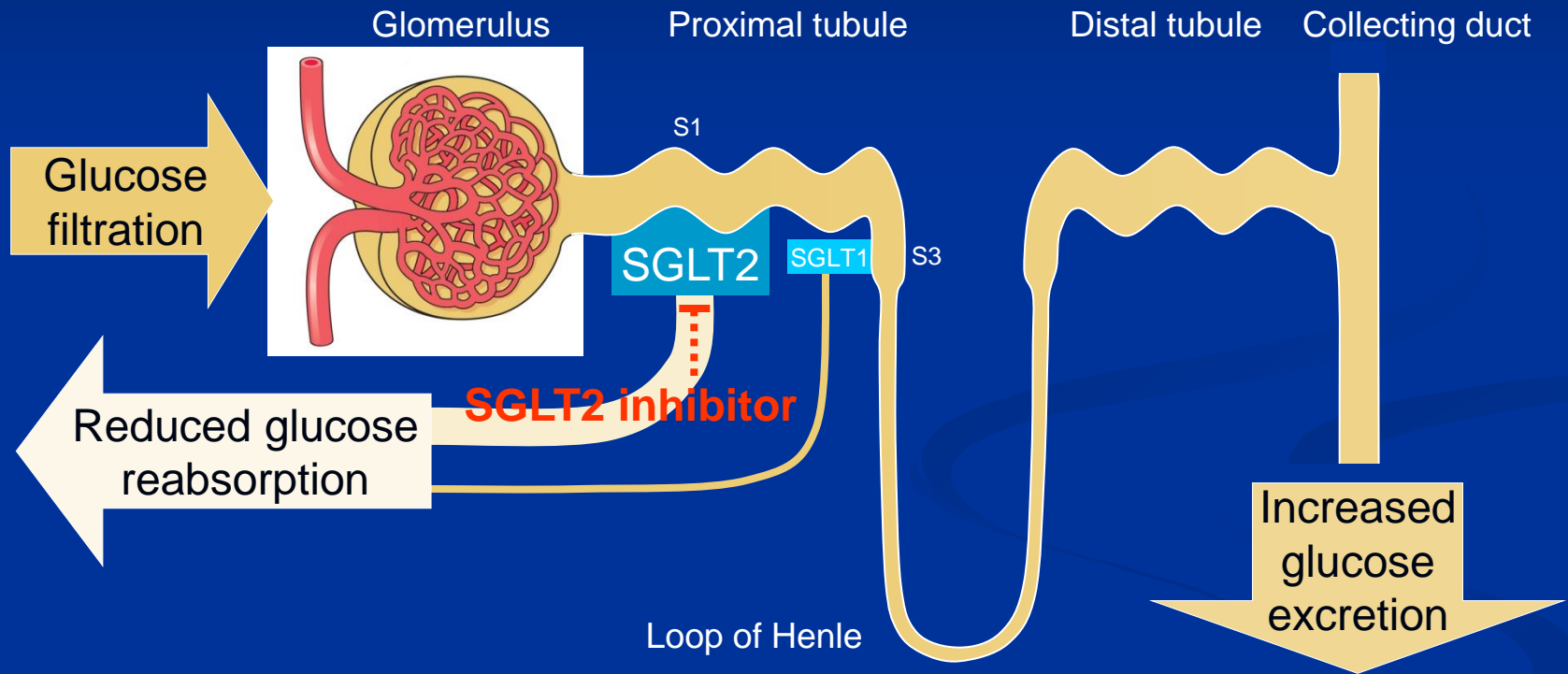
Figura 7: Esquema de las vías de señalización activadas por el metabolismo de glucosa intracelular. La activación del poliol y la glucólisis intracelular aumenta la producción de proteínas de matriz mesangial y del propio transportador Glut-1 a través de la vía de las PKC. LN; laminina, Col IV/I colágeno IV/I, FN; fibronectina

Renal Glucose Handling: production, utilization, reabsorption



1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10–8; 2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27–35; 3. Wright EM, et al. *J Int Med* 2007;261:32–43.

SGLT2 Inhibition Reduces Renal Glucose Reabsorption



SGLT INHIBITORS

Table 1 | The SGLT2 pipeline

Name	Lead company	Phase
Dapagliflozin	Bristol-Myers Squibb /Astra Zeneca	NDA
Empagliflozin (BI 10773)	Boehringer Ingelheim	III
Canagliflozin	Johnson & Johnson	III
Ipragliflozin (ASP1941)	Astellas Pharma	IIIb
LX4211*	Lexicon Pharmaceuticals	IIIb
BI 44847	Boehringer Ingelheim	II
Tofogliflozin (CSG452)	Chugai Pharmaceutical	II
PF-04071720	Pfizer	II
TS-071	Taisho Pharmaceutical	II
ISIS-SGLT2Rx	Isis Pharmaceuticals	I

*LX4211 is a dual sodium-dependent glucose co-transporter 1 (SGLT1) and SGLT2 inhibitor. NDA, new drug application.

Ertugliflozin MSD

AGONISTAS GLP-1

- Exenatide
- Liraglutide
- Albiglutide

AGENDA

1. DM. Datos epidemiológicos.
2. La DM como causa de Nefropatia e IRC-5
3. Documento de consenso: Manejo de la DM con ERC
4. **Otros aspectos en el manejo de la ERC Diabética**
5. Mensajes para casa





Octubre 2012

Alianza nacional frente a la Enfermedad Renal Crónica



DOCUMENTO DE CONSENSO DE 10 SOCIEDADES PARA EL MANEJO DE LA ERC



Objetivo

Facilitar el manejo adecuado del paciente con DM2 y Enfermedad Renal Crónica.

Planificación de actuaciones que reviertan en la introducción de mejoras en la atención sanitaria y en los resultados en salud del paciente con Diabetes Mellitus y ERC .



Diagnóstico de la anemia, evaluación y criterios para la administración de hierro y AEE (Cont.)

Cuando iniciar el estudio de la anemia en la ERC

Cómo estudiar la anemia de la ERC, analítica

Pauta de administración de Hierro v/o

Estimación del déficit de Fe

ABSOLUTO: Deplección de reservas férricas.

- ✓ Ferritina < 100ng/ml.
- ✓ Sat T <20%.

FUNCIONAL: Se necesita más hierro para la eritropoyesis que lo que el Sistema Retículo Endotelial (SER) puede liberar.

- ✓ Ferritina: normal o elevada.
- ✓ Sat T: baja.
- Hb objetivo durante el tratamiento con AEE:
 - Hb: 10-12g/dl

Indicaciones de tratamiento con Fe (una vez descartadas otras causas de ferropenia):

- Fe v.o: con ferritina < 100 ng/ml
- Fe i.v.: si ferritina < 100 ng/ml e intolerancia a Fe v.o., cuando la Hb < 11 g/dl-.

- **Indicaciones de tratamiento con AEE (EPO):**
- Si una vez normalizada la ferritina, ≥ 100 ng/ml-,
 - o Hb es < 10 g/dl en el paciente con DM.
 - En el caso del paciente con DM y **antecedente de episodio de AVC**, debe de valorarse cuidadosamente el riesgo-beneficio de iniciar el AEE.
 - Se aconseja individualizar la indicación y tratar puntualmente hasta obtener Hb ≥ 10 gr/dl y entonces suspender el tratamiento con el AEE y vigilar estrictamente la cifra de Hb.

Diagnóstico de la anemia, evaluación y criterios para la administración de hierro y AEE (Cont.)

Agentes Eritropoyéticos (AEE)

•Dosis de EPO:

Dosis de EPO durante **enfermedades intercurrentes o Cirugía**

Respuesta inadecuada a la EPOT

Transfusiones en pacientes con ERC

Posibles efectos adversos secundarios al tratamiento con AEE

Detección de las alteraciones del metabolismo óseo mineral

Concepto AMO y M.

Objetivos

- ✓ evitar la hiperfosfatemia
- ✓ mantener niveles normales de calcio y fósforo
- ✓ evitar la instauración del hiperparatiroidismo secundario a la ERC.

Tratamiento:

Captadores del fósforo

Tratamiento del déficit de vitamina D

Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (HPTS)

Preparación para el tratamiento sustitutivo renal y tiempo de iniciación de terapia sustitutiva renal

- Reo ✓ Hay que plantearse el TSR cuando el FG es $< 15 \text{ ml/ min/1.73 m}^2$ o antes si aparecen signos o síntomas de uremia o dificultad en el control de la hidratación, - hecho frecuente en el caso del paciente diabético-, hipertensión de difícil control o empeoramiento del estado nutricional.
- ✓ En general, se inicia diálisis cuando el FG está situado entre 8 y $10 \text{ ml/ min/1.73 m}^2$. y es mandatorio con $\text{FG} < 6 \text{ ml/ min/1.73 m}^2$, incluso en ausencia de sintomatología urémica. En personas de alto riesgo insistimos que debe plantearse el inicio adelantado de diálisis, estableciéndolo de forma individualizada

Otras actitudes (Cont.)

Seguimiento

- ✓ Los pacientes con **ERC 4-5 han de ser controlados** preferentemente por el especialista nefrólogo, en estrecha colaboración con el médico de AP u otras especialidades y la enfermería.
- ✓ La **frecuencia de visitas** debe establecerse cada 3 meses en ERC 4 e incluso cada mes en ERC 5 prediálisis. Esta frecuencia podrá modificada según criterio médico.
- ✓ En cada visita es aconsejable **aportar información detallada** sobre analítica, medicaciones, modificaciones en el tratamiento, su justificación y, si procede, una **valoración pronóstica**.

■ **Funciones del Médico de Atención Primaria en el abordaje y seguimiento de la ERC condicionado por el estadio de la enfermedad**

- Seguimiento de los *pacientes de edad avanzada*
- Control de los *factores de riesgo cardiovascular*.
- Vigilancia de *factores de progresión de la ERC*. Vigilancia de la **nefrotoxicidad**

evitar siempre que sea posible el uso de **AINEs**,

- evitar la **hiperpotasemia** asociada al uso de fármacos, **ADO según FGe**,
- **contrastes yodados**
- procedimientos potencialmente nefrotóxicos, es necesario **monitorizar la evolución de la función renal**.
- Participación en el ***cumplimiento terapéutico y derivación a Nefrología***
- ***Vacunación***: VHB, pneumococo, gripe, otros
- Colaboración en las **actividades paliativas**.

Otras actitudes (Cont.)

Claves para el manejo del paciente en hemodiálisis / diálisis peritoneal desde la AP

- ✓ Comunicación temprana y clara.
- ✓ **Facilitación del proceso de adaptación** a la enfermedad en función de la edad, la situación familiar, las condiciones de formación y laborales, la forma de aparición y desarrollo de la enfermedad, la confianza en el sistema sanitario, etc.
- ✓ Conocimiento por parte del médico de familia de las **diferentes opciones e implementación de las mismas** (periodicidad, lugar de realización, posibles complicaciones según alternativa elegida).
- ✓ Óptima relación y canal de **comunicación** con el Servicio de Nefrología de referencia.

Otras actitudes (Cont.)

Claves para el manejo del paciente Trasplantado renal

- Las mismas que en el caso anterior, pero con interacción muy intensa con el nefrólogo, por los requerimientos especiales en relación con la **inmunosupresión, las interacciones farmacológicas y las vacunaciones** en estos casos.

Breve consideración a propósito del TR-TP en DM-1

Otras actitudes (cont)

- Claves para el seguimiento de la uremia terminal en domicilio. Tratamiento conservador. Tratamiento paliativo
- El manejo domiciliario de la uremia terminal tiene como objetivo **facilitar el bienestar del paciente diabético urémico que no puede ser sometido a diálisis**, minimizando el impacto físico, familiar y asistencial de su condición, y optimizando los recursos de que dispone nuestro Sistema Nacional de Salud.
- Requiere una coordinación estrecha entre el Servicio de Nefrología y Atención Primaria.
- Recomendaciones:
Individualización de la decisión con acuerdo de paciente, familia y profesionales. Es útil que la decisión se tome precozmente, ya que permite organizar el seguimiento antes de que se haya producido un deterioro especialmente significativo del paciente

PARTICIPANTES. GRUPO DE TRABAJO.

✓Gómez Huelgas Ricardo	SEMI
✓Martínez Castelao, Alberto	S.E.N.-GEENDIAB
✓Sara Artola	Red GEDAPS
✓Edelmiro Menéndez	SED-S.E.E.N.
✓Górriz, Jose Luís	S.E.N.-GEENDIAB.

AGENDA

1. DM. Datos epidemiológicos.
2. La DM como causa de Nefropatia e IRC-5
3. Documento de consenso: Manejo de la DM con ERC
4. Otros aspectos en el manejo de la ERC Diabética
5. Mensajes para casa



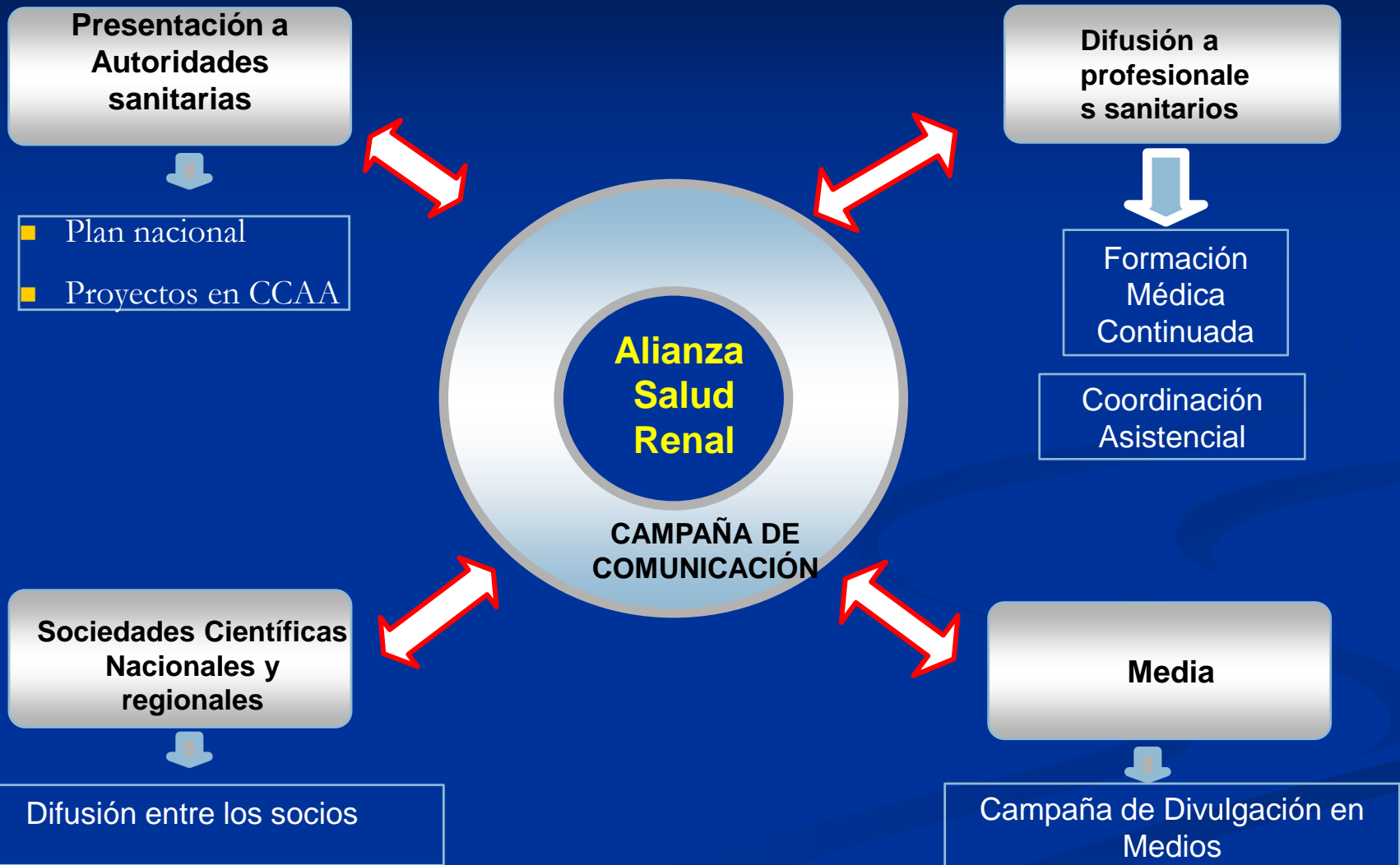
En conclusión,

La diabetes mellitus es una enfermedad de *alta prevalencia* en los *pacientes con ERC*.

Actualmente disponemos de *múltiples opciones de tratamiento de la hiperglucemia* que seguirán incrementándose en el futuro próximo.

El adecuado uso de estos fármacos requiere un amplio conocimiento de su *farmacocinética* y de su *perfil de seguridad* por parte de todos los profesionales implicados en el tratamiento del paciente con diabetes y ERC

Siguientes pasos



ESTRATEGIAS DE SALUD EN ENFERMEDAD CRONICA

- **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)**
- **Diabetes Mellitus**
- **Enfermedad Renal Crónica (ERC)**



Barcelona, 4 de Juliol de 2014

**Maneig actual de la DM 2 amb
Nefropatia
Document de Consens.**

**Alberto Martínez-Castelao
Hospital Univ. Bellvitge.
Hospitalet. IDIBELL.
Universitat de Barcelona**

**MOLTES MERCES
PER LA VOSTRA ATENCIO**



Grupo Español de
Estudio de la
Nefropatía Diabética

geendiab



Sociedad
Española de
Nefrología





XLIV Congreso Nacional
de la
**SOCIEDAD
ESPAÑOLA de
NEFROLOGÍA**
S.E.N.
4 al 7 de Octubre de 2014

BARCELONA

Palau de Congressos de Catalunya