



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

DIABETES MELLITUS TIPO 2 E HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR: EVOLUCIÓN FUNCIÓN RENAL, CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD A MUY LARGO PLAZO

María Isabel Troya Saborido

Director: Ramón Vicente Antonio Romero González

Co-director: Jordi Bonal Bastons

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

2015



Universitat Autònoma
de Barcelona

TESIS DOCTORAL

DIABETES MELLITUS TIPO 2 E HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR: EVOLUCIÓN FUNCIÓN RENAL, CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD A MUY LARGO PLAZO

María Isabel Troya Saborido

Director: Ramón Vicente Antonio Romero González

Co-director: Jordi Bonal Bastons

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

2015



Germans Trias i Pujol
Hospital

El Dr. Ramón Romero González, Profesor Titular de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

El Dr. Jordi Bonal Bastons, Doctor en Medicina del Departament de Medicina la Universitat Autònoma de Barcelona.

Certifican:

Que esta Tesis titulada " Diabetes Mellitus tipo 2 e Hiperfiltración glomerular : evolución función renal, cardiovascular y mortalidad a muy largo plazo" que presenta María Isabel Troya Saborido para el grado de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona, ha estado realizada bajo nuestra dirección.

Para así conste a los efectos que correspondan firmamos la presente

Dr. Ramón Romero González



Badalona 13/11/2015

Dr Jordi Bonal Bastons



A mis amores , Jose, Jordi y Miquel

Agradecimientos

A Jose, por acompañarme y darme todo su apoyo en el proceso de la tesis, y a Jordi y Miquel, por, sin saberlo, estar siempre ahí con una sonrisa.

A mis padres, José y Paquita, por su ayuda
y constancia en todo el proceso.

Al Dr. Ramón Romero, director de tesis,
por guiarme y alentarme a seguir.

Al Dr. Josep Bonet, por darme sus consejos
y encorajarme en este largo camino.

A mi compañero, Dr. Josep Teixidó, por ayudarme
y animarme en todo momento.

Al Dr. Jordi Bonal, co-director de tesis, y Dra. Isabel Salinas
por enseñarme a tener una visión más pragmática y por sus consejos.

A mis compañeros, Laura Cañas, Fredzzia Graterol,
Maru Navarro i Asunta Serra, por su apoyo y ayuda.

A Mila y Cristina, por su paciencia en este camino.

ÍNDICE

	Página
1. ABREVIATURAS.....	16
<hr/>	
2. INTRODUCCIÓN.....	20
<hr/>	
2.1. Estadios de la lesión y progresión renal en la diabetes.....	21
2.1.1. Fase de hiperfiltración glomerular.....	22
2.1.2. Fase de microalbuminuria.....	23
2.1.3. Fase de Nefropatía diabética.....	23
2.1.4. Fase de progresión.....	24
2.2. Diagnóstico de la Nefropatía diabética.....	25
2.3. Factores de riesgo modificable de la progresión de la Nefropatía diabética.....	25
2.3.1. El control glucémico.....	25
2.3.2. El control de la presión arterial.....	28
2.3.2.1. El bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	29
2.3.2.2. El bloqueo del receptor de mineralcorticoides.....	33
2.3.2.3. El inhibidor directo de la renina.....	34
2.4. Riesgo cardiovascular y mortalidad en la diabetes.....	35
2.5. Resumen.....	36
<hr/>	
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	38
<hr/>	
3.1. Hipótesis.....	39
3.2. Objetivos.....	39
3.2.1. Objetivo principal.....	39

3.2.2. Objetivo secundario.....	39
4. PACIENTES Y MÉTODOS.....	40
<hr/>	
4.1. Pacientes.....	41
4.2. Metodología.....	42
4.2.1. Datos analíticos.....	42
4.2.2. Medición del filtrado glomerular isotópico.....	43
4.2.3. Medición de la presión arterial.....	43
4.3. Clasificaciones de los pacientes.....	43
4.3.1. Clasificación según la evolución renal.....	43
4.3.2. Clasificación según los años de evolución de la Diabetes Mellitus tipo 2.....	44
4.3.3. Clasificación según los datos analíticos en relación a la evolución.....	44
4.3.4. Clasificación según los episodios clínicos finales.....	44
4.4. Análisis estadístico.....	44
5. RESULTADOS.....	46
<hr/>	
5.1. Estudio de la evolución de la función renal.....	48
5.1.1. Características basales según el episodio renal presentado.....	48
5.1.2. Pendientes de la evolución de la función renal.....	51
5.1.3. Riesgo de presentar un episodio renal.....	52
5.1.4. Análisis de supervivencia de presentar un episodio renal.....	53
5.2. Estudio de la presentación de nuevos episodios cardiovasculares.....	54

5.2.1. Características basales según la presentación de algún nuevo episodio cardiovascular.....	54
5.2.1. Riesgo de presentar algún nuevo episodio cardiovascular.....	55
5.2.3. Análisis de supervivencia de presentar algún nuevo episodio cardiovascular	56
5.3. Estudio de la presentación de exitus.....	59
5.3.1. Características basales según la presentación de exitus.....	59
5.3.1. Riesgo de presentar un exitus.....	60
5.3.3. Análisis de supervivencia de presentar exitus.....	61
5.4. Estudio de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin episodios cardiovasculares previos según el filtrado glomerular isotópico basal divididos en 3 grupos.....	65
5.4.1. Características basales según los grupos del filtrado glomerular isotópico basal	65
5.4.2. Análisis de supervivencia de presentar un episodio renal.....	67
5.4.3. Análisis de supervivencia de presentar algún episodio cardiovascular.....	70
5.4.4. Análisis de supervivencia de presentar exitus.....	72
5.5. Estudio de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin episodios cardiovasculares previos con filtrado glomerular isotópico basal superior a 90 mL/min/1,73m ²	74
5.5.1. Características basales de los pacientes con filtrado glomerular isotópico superior a 90 mL/min/1,73m ²	74
5.5.2. Riesgo de presentar un episodio renal.....	78

5.5.3. Análisis de supervivencia de presentar un episodio renal.....	78
5.5.4. Riesgo de presentar algún nuevo episodio cardiovascular.....	81
5.5.3. Análisis de supervivencia de presentar algún nuevo episodio cardiovascular.....	82
5.5.2. Riesgo de presentar exitus.....	85
5.5.3. Análisis de supervivencia de presentar exitus.....	86
6. DISCUSIÓN.....	92
<hr/>	
6.1. Estudio de la presentación de episodios renales.....	93
6.2. Estudio de la presentación de nuevos episodios cardiovasculares.....	95
6.3. Estudio de la mortalidad.....	97
6.4. Estudio de la población según el filtrado glomerular isotópico basal.....	98
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	100
<hr/>	
8. CONCLUSIONES.....	102
<hr/>	
9. BIBLIOGRAFÍA.....	106
<hr/>	
10. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS.....	130
<hr/>	
11. ÍNDICE DE FIGURAS.....	132
<hr/>	
12. ÍNDICE DE TABLAS.....	136
<hr/>	

1. ABREVIATURAS

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Released Controlled Evaluation
AGEs	Productos finales de la glicación avanzada
AHA	American Heart Association
ALTITUDE	Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints
ARAI	Antagonista del receptor de la angiotensina II
BENEDCIT-B	Bergamo nephrologic diabetes complications trial
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DEMANDA	Delapril and Manidipine for nephroprotection in diabetic nephropathy
DIRECT-Renal	Diabetic Retinopathy Candesartan Trials-Renal Study
DMT1	Diabetes Mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
ECV	Episodio cardiovascular
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
ERC	Enfermedad renal crónica
EUA	Excreción urinaria de albúmina
FG	Filtrado glomerular
FG-I	Filtrado glomerular isotópico
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidad

HFG	Hiperfiltración glomerular
IDNT	Irbersartan Diabetic Nephropathy Trial
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteína de baja densidad
ND	Nefropatía diabética
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoints Trial
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PKC	Proteína quinasa C
RAGE	Receptores endógenos de los AGEs
RASS	Renin-Angiotensin System Study
RENAAL	Reduction of Endpoints in Non insulin dependent in diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan
ROADMAP	Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TGF β	Factor de crecimiento transformante beta
TRS	Tratamiento renal sustitutivo
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial

VA-NEPHRON-D Department of Veteran Affairs: Combination Angiotensin Receptor Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor for Treatment of Diabetic Nephropathy

2. INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) es una complicación frecuente en los pacientes tanto con Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1) como con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), y es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) en etapa terminal en los Estados Unidos. Además, el creciente aumento de la ND a nivel mundial, refleja un aumento del número de pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus, 366 millones en 2011, con una carga mundial esperada de diabetes de 380 millones en el 2025 [1].

En los pacientes con diabetes, la progresión de la enfermedad renal puede comportar varios años y su historia natural se extiende hasta 20 años. Entre el 20 y el 40% de los pacientes diabéticos mostrará a lo largo del tiempo signos de ND, pero aún no hay biomarcadores pronósticos fiables y disponibles para poder identificarlos en las etapas más tempranas de la enfermedad.

Hay que tener en cuenta que alrededor del 40% de los pacientes que requieren tratamiento renal substitutivo (TRS) son diabéticos. El riesgo de ERC terminal entre los pacientes con DMT1 y DMT2 es relativamente parecido [2], pero con la diferencia dada por la alta prevalencia de DMT2 que alcanza el 90 % de los pacientes con diabetes en todo el mundo. Además, una gran mayoría (más del 90%) de los pacientes con ERC terminal con nefropatía, sufre DMT2 [3].

El control de la glucemia, el control de la presión arterial (PA) y la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) han demostrado retrasar la progresión de la ND. A pesar de estos controles la progresión de la ND a ERC terminal sigue siendo inaceptablemente alta, e incluso se está cuestionando si los controles tienen que ser tan optimizados en todos los pacientes.

2.1. Estadios de la lesión y progresión renal en la diabetes

El deterioro de la función renal en pacientes con diabetes habitualmente se produce en el transcurso de varias fases, que incluyen:

- 1) Fase de hiperfiltración
- 2) Fase de microalbuminuria
- 3) Fase de ND: nefropatía +/- el síndrome nefrótico

4) Fase de progresión

El riesgo de mortalidad aumenta en cada etapa de la enfermedad.

2.1.1. Fase de hiperfiltración glomerular

La tasa de filtración glomerular puede estar elevada en pacientes con diabetes de corta duración en comparación con los controles sanos [4]. La hipertensión y la albuminuria normalmente no están presentes durante esta fase. Sin embargo, se ha sugerido que en los pacientes con DMT1, la hiperfiltración glomerular (HFG) predice la progresión a ND [5].

La HFG juega un papel central en la patogénesis y progresión de la enfermedad renal en estudios experimentales con diabetes [6]. Algunos estudios sugieren que tanto la DMT1 y la DMT2 con HFG pueden tener aumentado el riesgo de deterioro de la función renal o de progresión de micro- a macroalbuminuria [5, 7-11], aunque estos hallazgos no se han confirmado en otras series [12, 13]. Posiblemente estas discrepancias se producen por tratarse de estudios con muestras pequeñas y heterogéneas. Además, se está considerando que hay mecanismos que influyen en la HFG, como los mediadores del SRAA, el óxido nítrico, y las vías de la ciclooxigenasa que se precisan con más detalle en otro estudio [14]. En este sentido, ningún estudio evaluó la interacción entre los efectos del tratamiento sobre la HFG y la subsiguiente progresión de la ND. En los estudios 'Bergamo nephrologic diabetes complications trial' (BENEDICT-B) [15] y 'Delapril and Manidipine for nephroprotection in diabetic nephropathy (DEMANDA) [16], se monitorizaron el filtrado glomerular (FG) de los pacientes con el aclaramiento plasmático de iohexol [17], un Gold Standard en la determinación del FG [18, 19], y se diseñó otro estudio para evaluar los efectos del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en la aparición y progresión de la ND en pacientes DMT2 hipertensos con normo o microalbuminuria [20]. Concluyeron en el análisis post-hoc de este estudio que la HFG persistente era un factor de riesgo independiente para acelerar la pérdida de función renal y el desarrollo o progresión de la nefropatía, mientras que mejorar la HFG era nefroprotector. Además, en un estudio con ratones diabéticos db/db [21]

detectaron que la hipertensión renovascular superpuesta a la diabetes hacía desarrollar ERC, en parte a través de la interacción con el SRAA. El tratamiento en estos ratones con antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII) o con hidralazina, era igualmente efectivo en la reducción de la presión arterial sistólica (PAS) y en la prevención del daño renal en el riñón contralateral de la estenosis de la arteria renal. En cambio, los ARAII, y no la hidralazina, prevenían el aumento de la excreción urinaria de albúmina (EUA) en este modelo animal.

2.1.2. Fase de microalbuminuria

La microalbuminuria se define como la EUA de 30 a 300 mg en un periodo de 24 horas. En la DMT1, la aparición de la microalbuminuria normalmente coincide con el desarrollo de la hipertensión. Sin embargo, se ha demostrado que un patrón no-dipper en la medición automática de la PA precede a la microalbuminuria en estos pacientes [22], además de asociarse a un componente de susceptibilidad genética [23].

En los pacientes con DMT2, la presencia de hipertensión durante esta fase es más variable, debido a que presentan mayor número de comorbilidades. La microalbuminuria y la hipertensión ya pueden estar presentes en el momento del diagnóstico de la DMT2 [24, 25].

En general, el FG puede ser muy variable en esta fase, pero la progresión de la microalbuminuria se asocia con un mayor declive de la función renal [26].

2.1.3. Fase de Nefropatía diabética

La ND manifiesta se define como una EUA superior a 300 mg/día. Este período se caracteriza por un aumento de la incidencia de hipertensión arterial y reducción del FG. La diabetes se ha iniciado muchos años antes de la aparición de esta fase. Los pacientes con ND manifiesta presentan un riesgo mayor de mortalidad cardiovascular y de progresión de la ERC.

2.1.4. Fase de progresión

Los pacientes con DMT2 presentan comorbilidades que pueden actuar como factores de confusión de la progresión de la ERC, en comparación con los pacientes con DMT1. Además, la función renal sigue un patrón menos predecible en los pacientes con DMT2. En cambio, los datos epidemiológicos del 'United Kingdom Prospective Diabetes Study' (UKPDS) han proporcionado información sobre cómo la enfermedad renal progresa a lo largo del tiempo en los pacientes con DMT2 [27]. Específicamente, el riesgo anual de progresión desde la ausencia de microalbuminuria a microalbuminuria fue del 2,0%; de microalbuminuria a macroalbuminuria fue del 2,8%, y de macroalbuminuria a aumento de la creatinina plasmática o del inicio del TRS fue del 2,3%. Dentro de cada fase, la muerte era un riesgo compitiendo contra la progresión a la fase siguiente. Sobre todo, el riesgo de mortalidad anual de los pacientes agrupados en los que no presentaban microalbuminuria, los que presentaban microalbuminuria, los que presentaban macroalbuminuria y los que presentaban ERC fue del 1,4%, 3,0%, 4,6% y 19,2%, respectivamente. En base a estos datos, el riesgo de muerte es mayor que el riesgo de progresión a la siguiente fase, desde el momento en que la microalbuminuria está presente. Por otra parte, el riesgo de mortalidad aumenta en cada fase.

Estos hallazgos han sido recientemente cuestionados en el análisis retrospectivo del estudio 'Irbersartan Diabetic Nephropathy Trial' (IDNT) y en el estudio 'Reduction of Endpoints in Non insulin dependent in diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan' (RENAAL). Estos fueron los dos ensayos aleatorios diseñados para comparar la eficacia de los ARAII con placebo en pacientes con DMT2 y macroalbuminuria [28, 29]. En estos estudios la progresión a ERC terminal fue más probable que el riesgo de presentar un episodio cardiovascular (ECV) o de muerte por cualquier causa [30]. Por ello, la progresión a ERC terminal fue más frecuente en sujetos con un FG < 30 mL/min y una EUA > 2 g/día, que en los sujetos con FG > 45 mL/min y EUA < 1 g/día.

Por este motivo, la vigilancia sigue siendo una garantía de la aplicación de las estrategias que reducen la morbilidad cardiovascular y el riesgo de mortalidad

en pacientes con ND; además los esfuerzos deben centrarse en la protección renal y en reducir el número de pacientes que requieren TRS.

2.2. Diagnóstico de la Nefropatía diabética

Atribuir la función renal alterada a la diabetes requiere o bien un diagnóstico de biopsia (prueba Gold Standard) o la presencia de varios hallazgos clínicos. La característica clásica de la ND, vista más frecuentemente en los pacientes con DMT1, es el hallazgo de los nódulos de Kimmelstiel-Wilson y la glomeruloesclerosis nodular. La probabilidad que este patrón esté presente en la biopsia renal es más frecuente cuando se presenta retinopatía diabética y aumento de la EUA [31]. Las lesiones que se pueden ver previamente en la ND, tanto en la DMT1 y la DMT2, incluyen el engrosamiento de la membrana basal glomerular y la expansión mesangial [32]. En los casos de pacientes con diabetes se puede diferir o no realizar la biopsia renal cuando presentan macroalbuminuria (> 300 mg/24h) progresiva, microalbuminuria (30-300 mg/24h) con retinopatía diabética, o microalbuminuria en pacientes con diabetes de más de 10 años [33]. En cambio, la presencia de hematuria, proteinuria de rango nefrótico en el momento del diagnóstico de la diabetes, o la presencia de otros datos de enfermedades sistémicas, incluyendo la enfermedad autoinmune, hepatitis C, o el virus de la inmunodeficiencia humana, pueden mostrar otra afectación potencialmente tratable que requerirá la biopsia renal para el diagnóstico.

2.3. Factores de riesgo modificable de la progresión de la Nefropatía diabética

2.3.1. El control glucémico

La hiperglucemia es una consecuencia inevitable de una respuesta inadecuada a la expresión del receptor de la insulina o de la propia insulina.

Un objetivo importante de la gestión de la diabetes es prevenir las complicaciones agudas relacionadas con la hiperglucemia grave, incluyendo cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar. Las consecuencias a largo plazo de la hiperglucemia se relacionan con interacciones bioquímicas en el tejido de impacto.

La hiperglucemia promueve interacciones no enzimáticas reversibles entre la glucosa y las proteínas que pueden mejorar con la restauración de los niveles normales de glucosa. Con el natural proceso de envejecimiento puede producirse la formación irreversible de productos finales de la glicación avanzada (AGEs) y ésta se correlaciona con la gravedad de la enfermedad microvascular [34]. En ensayos experimentales en animales, la formación de AGEs puede resultar en la EUA y glomeruloesclerosis [35]. Tales complicaciones son el resultado de:

- 1) El deterioro de la función de las proteínas glicosiladas
- 2) Las interacciones anormales celulares
- 3) La unión de AGEs u otras moléculas a los receptores endógenos de AGEs (RAGE).

En los animales, la inhibición de la formación de AGEs se relaciona con la disminución de la EUA, la inflamación y la expresión del factor de crecimiento transformante beta ($TGF\beta$) y colágeno [36]. Del mismo modo, en otro estudio en animales el anticuerpo que inhibe RAGE mejora la EUA y la función renal [37].

Además, los efectos de la hiperglucemia crónica en la enfermedad microvascular se han relacionado con efectos más allá de la formación y la acción de los AGEs. Un incremento en el estrés oxidativo ha sido identificado como un disparador potencial y como una consecuencia de la unificación de la formación de AGEs, la proteína quinasa C (PKC) de activación, y el aumento de la actividad de la vía hexosamina que resultan de la hiperglucemia y se han implicado en la contribución en el desarrollo de la ND [38].

Se debe tener en cuenta que uno de los efectos agudos del control glucémico es la normalización de la HFG que puede ocurrir temprano en el curso de la diabetes [4] y preservar la función renal durante el tiempo [39]. Además,

también tiene efectos en la microalbuminuria. En el estudio 'The Diabetes Control and Complications Trial' (DCCT) en pacientes con DMT1 no hipertensos, se aleatorizaron 1.400 sujetos en tratamiento intensivo o convencional [40], seguidos durante una media de 6,5 años. Se observó, que la hemoglobina glicada (HbA1c) era menor en el grupo de tratamiento intensivo. En ambos grupos se detectó una reducción de la microalbuminuria y de la progresión de la microalbuminuria a albuminuria. Posteriormente, estos pacientes fueron incluidos en otro estudio el 'Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications' (EDIC). En este estudio todos los pacientes fueron animados a seguir un tratamiento intensivo del control glucémico [41]. Se mostró que el FG < 60 mL/min se presentó en 23 pacientes que habían recibido inicialmente tratamiento intensivo y en 46 pacientes de la rama inicial de tratamiento convencional (p=0,006). Estas diferencias se mantuvieron para la rama de tratamiento intensivo si el corte en el FG era de < 45 mL/min y se observó una tendencia hacia beneficio de la terapia intensiva cuando el FG era < 30 mL/min o el desarrollo de ERC terminal. En cuanto se analizó la variable resultante de la combinación de deterioro del FG (< 60 mL/min) y/o la muerte, fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento control (53 sujetos vs. 80 sujetos, p = 0,01). Aunque, hay que tener en cuenta que al inicio del estudio EDIC, en la rama de tratamiento convencional había mayor número de pacientes con microalbuminuria o macroalbuminuria. En cambio, la hipertensión que fue poco frecuente, se desarrolló en más del 50% de los sujetos de ambos grupos durante la fase observacional. Por lo tanto, estos hallazgos apoyan que en los pacientes con DMT1 el control glucémico se relaciona con una prevención primaria de la microalbuminuria, la prevención de la progresión a macroalbuminuria, y la prevención a largo plazo del deterioro del FG. En los pacientes con DMT2 también se ha demostrado esta relación con la incidencia de enfermedad microvascular [42, 43]. En el estudio 'Action in Diabetes and Vascular Diseases: Preterax and Diamicron Modified Released Controlled Evaluation' (ADVANCE) se estudiaron los pacientes con DMT2 de más de 55 años de edad y con antecedentes o factores de riesgo para la enfermedad vascular [44]. Los sujetos fueron asignados al azar a la rama de tratamiento convencional o al uso de glicazida con tratamiento intensivo (objetivo de HbA1c < 6,5%). Se aleatorizaron 11.140 sujetos, que fueron

seguidos durante 5 años. Aunque no se mostró una reducción significativa de los episodios macrovasculares en el tratamiento intensivo, sí hubo una reducción significativa en la incidencia de nuevos episodios microvasculares y la compuesta de microvasculares y macrovasculares. Más específicamente, hubo una reducción de la aparición o del empeoramiento de la ND y de la microalbuminuria de nueva aparición. Otro estudio ha sido el 'Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes' (ACCORD), en el que se estudiaron pacientes con DMT2 con HbA1c > 7,5% y además con historia de enfermedad cardiovascular (si edad 40-79 años) o factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular (para edades 55- 79 años) [45]. En total, se siguieron 10.251 sujetos que fueron asignados al azar al tratamiento intensivo (HbA1c objetivo < 6%) o al control estándar (HbA1c objetivo 7-7,9%), con el objetivo primario de presentar infarto miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte cardiovascular. El seguimiento fue de una media de 3,5 años, momento en el que se tuvo que parar el estudio por el aumento de la mortalidad general en el brazo de tratamiento intensivo. En el análisis post-hoc de este estudio no se detectaron beneficios en el tratamiento intensivo cuando se consideraba episodio final las complicaciones microvasculares junto al objetivo primario. Sin embargo, no disminuyó la incidencia de la albuminuria en el grupo de terapia intensiva [46]. Por este motivo, la HbA1c objetivo para diferentes poblaciones diabéticas sigue siendo incierto; la evidencia acumulada sugiere que las metas más agresivas son más beneficiosas en la renoprotección.

2.3.2. Control de la presión arterial

La hipertensión es mucho más común en individuos con diabetes en comparación con los individuos sin diabetes [47]. La hipertensión con frecuencia ya está presente en el momento en que se diagnostica la DMT2, pero por lo general no se manifiesta hasta que se produce microalbuminuria en pacientes con DMT1 [24, 25]. La patogénesis multifactorial de la hipertensión en pacientes con diabetes y con ND es complejo y discutido con más detalle en una amplia revisión [48]. Se ha establecido que la reducción de la PA con el uso de agentes antihipertensivos es una de las señas de identidad en la gestión de la ND. En los primeros estudios en DMT1 con nefropatía, la

disminución de la PA con el uso de tratamiento farmacológico redujo el FG [49-51]. En el estudio UKPDS en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico reciente de DMT2, la disminución de la PA mostró una menor incidencia de microalbuminuria a los 6 años [52]. Así, la reducción de la PA se relaciona con una prevención tanto primaria como secundaria de la ND. Pero, dada la evidencia de que el uso de bloqueadores del SRAA proporciona renoprotección independientemente de la disminución de la PA, se aconsejan estos fármacos para la terapéutica de primera línea.

2.3.2.1. El bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

El bloqueo del SRAA se ha utilizado para la reducción de la proteinuria y para disminuir la progresión de la enfermedad renal. Si hablamos de los efectos del bloqueo del SRAA en la PA, tanto en el estudio RENAAL como en el IDNT, de forma inesperada, se mostraron reducciones muy pequeñas de la PA en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Pero sí que presentaron una asociación lineal entre la PA y la enfermedad cardiovascular [53], indicando que reducciones de 5 mmHg de la PAS producen una disminución de los infartos cerebrales en un 40% y del infarto de miocardio en un 20% [54].

En el estudio RENAAL se mostró una relación lineal entre la proteinuria basal y la progresión de la ND. Además, en los 6 primeros meses por cada reducción del 50% en la albuminuria se produjo una reducción del 36% de doblar la creatinina o de progresión ERC o de muerte y una reducción del 45% de presentar ERC terminal al final del estudio. De este modo, se propuso que la protección renal estaba relacionada con la disminución de la proteinuria y no por la reducción de la PA [55]. Del mismo modo, en el estudio IDNT, cada aumento de 2 veces de la EUA duplicaba el riesgo de ND. Siguiendo esta evidencia, una antigua hipótesis de la progresión de la ND, declaró que, primero, la microalbuminuria aparece como ND y entonces la tasa de FG comienza a disminuir [56]. Esta hipótesis prevaleció a lo largo de la nefrología y diabetología mundial. Sin embargo, algo parecía sospechoso de no ser del todo real. En el 1994 Tsalamandris et al [57] demostraron en 40 pacientes hipertensos con ND seguidos por más de 7 años, que existían tres diferentes maneras de progresar de la ND a largo plazo. La primera fue que, a pesar de

no disminuir el FG, la albuminuria aumentaba; la segunda, era que iban en paralelo la disminución del FG y el aumento de la albuminuria; y la tercera fue que, sin ningún incremento en la albuminuria, el FG disminuyó progresivamente. De manera similar, se mostró que la ND podía progresar sin albuminuria [58]. Estos hallazgos sugirieron que en la progresión de la ND estaban implicadas otras vías. Y se empezó a aceptar que los niveles de albuminuria y la progresión de la ND no siempre avanzaban en paralelo, y que a veces podían cambiar de forma independiente.

Actualmente el bloqueo del SRAA en monoterapia, con IECA o ARAll, se recomienda como tratamiento de primera línea para los pacientes con diabetes con microalbuminuria o ND, sabiendo que su impacto en estos pacientes está más allá de la reducción de la PA. El bloqueo del SRAA retarda la progresión de la ND en comparación con otros antihipertensivos.

Como prevención secundaria, en los pacientes con DMT1 y ND, el captopril ha demostrado frenar la disminución del FG y reducir el aumento de albuminuria en comparación con placebo [59, 60]. En los pacientes con DMT2, los ARAll han demostrado consistentemente ser eficaces en el retraso de la progresión de la ND, independientemente de la cuantificación de la albuminuria de base.

En este sentido ha habido dos ensayos clínicos importantes, el estudio RENAAL [29] y el estudio IDNT [28]. Estos dos estudios establecieron el uso de ARAll como fármacos de primera línea para los pacientes hipertensos con ND. De acuerdo con la evidencia presentada en estos dos estudios, los ARAll son ampliamente utilizados para cualquier etapa de la ND. Sin embargo, en nuestras sociedades desarrolladas, como por ejemplo Europa, Estados Unidos y Japón, nos enfrentamos a una creciente población de ancianos. Las pruebas del favorable uso de los ARAll se produjeron hace más de 10 o 20 años atrás, cuando los pacientes diabéticos tenían principalmente entre 50 y 60 años. En la actualidad, los pacientes con ND son mayores, lo que sugiere que la evidencia acumulada anteriormente no siempre determina una evolución igual. En este sentido, el grupo de Suzuki et al. propusieron que en los pacientes con ERC en fases avanzadas se redujesen las dosis de IECA, sobre todo en los pacientes con edades mayores [61]. Así como también, se requiere modificación de la dosis de ARAll en etapas avanzadas, como por ejemplo ERC en fases 4 y 5.

Pero recientemente, dosis pequeñas de ARAll han sido recomendadas para pacientes con estadios avanzados de ERC [62].

En cuanto a la prevención primaria de la microalbuminuria, el estudio 'Diabetic Retinopathy Candesartan Trials-Renal Study' (DIRECT-Renal) realizó un análisis de la incidencia de microalbuminuria en pacientes con DMT1 y DMT2 [63]. Los sujetos fueron agrupados en 3 grupos independientes, para estudiar a los pacientes con diferentes grados de retinopatía diabética. Cabe destacar que al inicio del estudio ningún paciente presentaba microalbuminuria. Los resultados del estudio mostraron que no se detectaron diferencias en la incidencia de microalbuminuria durante la media de seguimiento de 4,7 a 4,8 años. Las limitaciones de este estudio fueron, la baja carga de enfermedad vascular global y de la hipertensión arterial, además de un seguimiento demasiado corto para apreciar diferencias entre los grupos estudiados.

El estudio 'Renin-Angiotensin System Study' (RASS) se basaba en los efectos del bloqueo del SRAA en los hallazgos de la biopsia renal, en pacientes con DMT1, normotensos y normoalbuminuricos [64]. Durante los 5 años de seguimiento, los pacientes se asignaron al azar a las ramas de tratamiento con losartan 100 mg al día, enalapril 20 mg al día o placebo. No se detectaron diferencias entre los grupos en el volumen mesangial. En cambio hubo una significativa mayor incidencia de la microalbuminuria en el grupo losartan comparado con placebo.

Así pues, los resultados tanto del estudio RASS como el DIRECT-Renal no van a favor del uso del bloqueo del SRAA para la prevención primaria de la microalbuminuria en pacientes con DMT1.

Por otro lado, en los pacientes con DMT2 cabe destacar el estudio BENEDICT: se trata de un estudio con pacientes DMT2, hipertensos y con normoalbuminuria que se aleatorizaron a trandolapril, verapamilo, la combinación de trandolapril-verapamilo, o placebo [65]. Este estudio concluyó que la progresión de la microalbuminuria se retrasó en los pacientes asignados al grupo trandolapril o a la combinación. En el estudio 'Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention' (ROADMAP), también en pacientes con DMT2 sin microalbuminuria [66], después de 3,2 años de seguimiento, apareció la microalbuminuria en el 8,2% de los pacientes en tratamiento con

olmesartán y en el 9,8 % de los tratados con placebo. Hubo una reducción del FG en el grupo olmesartán, pero sin diferencias en la duplicación de la creatinina sérica entre los grupos. En el análisis de la mortalidad se detectó una incidencia significativamente baja en ambos grupos, aunque en el grupo olmesartán se detectó una incidencia significativamente mayor en la mortalidad cardiovascular, que fue atribuida a la disminución excesiva de la PA.

En base a estos últimos estudios descritos, DIRECT-Renal, BENEDICTO y ROADMAP, se sugiere que el bloqueo del SRAA es beneficioso en la prevención primaria de microalbuminuria en los pacientes DMT2 hipertensos con alto riesgo cardiovascular, pero no en los pacientes sin otras comorbilidades. Del estudio ROADMAP se cuestiona si la nefroprotección y la reducción de la mortalidad cardiovascular son sinónimos.

Otra opción de tratamiento sería la terapia combinada con bloqueo del SRAA. En este sentido, hay diversas combinaciones. La primera es la combinación de IECA y ARAII, que en los primeros estudios en ND mostró que era una combinación bien tolerada y eficaz. En un estudio en pacientes en tratamiento con IECA que se aleatorizaron a la adición de candesartán de forma cruzada con placebo, se redujo significativamente la albuminuria sin cambios ni en la PA ni en el FG en la rama de asociación con candesartán [67]. En la DMT1, la combinación de valsartán y benazepril redujo significativamente la albuminuria en comparación con placebo o cualquiera de los fármacos en monoterapia [68]. Además, durante este último estudio también se detectaron reducciones en la PA y en el FG. Sin embargo, en otro estudio en DMT1 y DMT2 se comparó la combinación de candesartán 16 mg al día más lisinopril 20 mg con lisinopril 40 mg diario, sin producirse una reducción significativa de la PA o de la albuminuria [69]. En un estudio más reciente, el 'Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoints Trial' (ONTARGET) se aleatorizaron más de 25.000 pacientes con antecedentes de enfermedad vascular o diabetes complicada con daño orgánico, a tres ramas: una con tratamiento con ramipril 10 mg al día, otra con telmisartán 80 mg al día y la última con una combinación de las dos anteriores [70]. No se detectaron diferencias significativas en el objetivo principal, que era la combinación de mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio u

hospitalización por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, los objetivos secundarios de hiperpotasemia y de insuficiencia renal fueron significativamente más elevados en la combinación terapéutica. Estos hallazgos sugirieron que la terapia combinada podía ser perjudicial, y en un estudio post-hoc con el objetivo primario el doblar la creatinina sérica, la necesidad de diálisis (aguda o crónica) o la muerte [71] se detectaron más frecuentemente en la rama de combinación terapéutica, excepto en la necesidad de diálisis crónica. Pero hay que tener en cuenta que en este estudio sólo el 38% de los pacientes tenían diabetes y sólo el 13% tenían microalbuminuria. En general no hay datos que sugieran que la terapia combinada es mejor en la ND.

Actualmente hay un estudio que quiere investigar con más detalle la combinación de IECA con ARAII. Es un estudio multicéntrico titulado 'Department of Veteran Affairs; Combination Angiotensin Receptor Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor for Treatment of Diabetic Nephropathy' (VA-NEPHRON-D Study) [72]. En él, los pacientes con DMT2 con albuminuria > 300 mg/g y ERC estadio 2-3 se asignaron al azar a dos ramas, lisinopril con losartán o losartán en monoterapia. El objetivo primario de este estudio era la reducción del FG > 30 mL/min (si el FG basal era > 60 mL/min) o del 50% (si el FG basal era < 60mL/min), ERC terminal o muerte. Este estudio puede aclarar sobre el tratamiento a seguir en estos pacientes.

2.3.2.2. *Bloqueo del receptor de mineralcorticoides*

La vía final común del SRAA es la secreción de aldosterona. Los niveles de aldosterona plasmáticos suelen disminuir después de la administración de un IECA o ARAII. Sin embargo, hasta en el 40% de los pacientes que están tomando cualquiera de estos medicamentos, los niveles de aldosterona aumentan de nuevo a concentraciones pre-tratamiento. Este hecho se puede explicar por el aumento de la fibrosis y de la proteinuria asociadas a la progresión de la enfermedad renal [73, 74]. En algunos estudios pequeños con pacientes con DMT1 y ND, la adición de la espironolactona al tratamiento antihipertensivo con IECA o ARAII, comparándolo con la asociación a placebo, se detectó una disminución de la proteinuria con diferentes efectos en la PA

[75, 76]. Un estudio más reciente con pacientes con DMT2 y ND [77] comparó, con asignación al azar, la espironolactona, losartán y placebo. En la fase previa todos los pacientes del estudio estaban con lisinopril hasta 80 mg al día, tratamiento que se mantuvo durante todo el estudio. En este estudio sólo se detectaron diferencias en la proteinuria cuando se comparó el grupo de lisinopril con espironolactona con el de lisinopril con placebo.

Aunque el uso de espironolactona parece tener interés en estos pacientes, el riesgo de hiperkaliemia debe tenerse en cuenta, sobretodo en pacientes con FG disminuido [78]. Además, ningún estudio ha demostrado sus beneficios a largo plazo.

2.3.2.3. *El inhibidor directo de la renina*

La renina producida por el aparato yuxtaglomerular inicia la cascada del SRAA. Los fármacos que inhiben la actividad de la renina han demostrado disminuir la PA y la albuminuria en comparación con placebo en los pacientes con ND [79]. Por ello la combinación con IECAs o ARAII puede ser una buena opción en los pacientes con ND.

Se ha realizado un estudio con pacientes con ND en el que se compara aliskiren con losartán, losartán con placebo, losartán solo o placebo solo, detectándose una reducción significativa de la proteinuria en los pacientes con DMT2 [80, 81]. Sin embargo, esta estrategia ha sido recientemente analizada en el estudio 'Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints' (ALTITUDE) [82]. Este estudio fue diseñado para comparar aliskiren 300 mg al día con placebo en pacientes con DMT2 que ya estaban en tratamiento con IECAs o ARAII. El estudio se tuvo que suspender por el aumento del riesgo de ECV en la combinación de bloqueo SRAA con aliskiren, especialmente por aparición de insuficiencia renal, hiperpotasemia e hipotensión. Ésto fundamentó la recomendación de 'The Food and Drug Administration', resolviendo que aliskiren debe estar contraindicado en los pacientes diabéticos que ya están recibiendo tratamiento con IECA o ARAII [83].

2.4. Riesgo cardiovascular y de mortalidad en la diabetes

La Diabetes Mellitus es un importante factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, que es la causa más común de muerte entre los adultos con Diabetes Mellitus [84], lo que subraya la necesidad de gestionar los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. En 1999, la 'American Heart Association' (AHA) y la 'American Diabetes Association' (ADA) publicaron un comunicado conjunto centrado en la prevención de enfermedad cardiovascular en la Diabetes Mellitus [85]. En 2007, la AHA y la ADA emitieron de nuevo un conjunto combinado de recomendaciones centradas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en la Diabetes Mellitus [86]. Desde entonces, han surgido varios nuevos ensayos clínicos que han cambiado la práctica clínica de la gestión de riesgo de la enfermedad cardiovascular en la Diabetes Mellitus.

A pesar de la fuerte relación entre la hiperglucemia y el riesgo de la enfermedad cardiovascular, la evidencia de que el control intensivo de la glucemia reduce este riesgo es limitada en comparación con la reducción del riesgo en las complicaciones microvasculares y neuropáticas (The Diabetes Control and Complications [40, 43]. Por ejemplo, el DCCT, en el que se estudiaron individuos con DMT1, y el UKPDS han encontrado reducciones muy significativas, que van desde 25% a 70%, en diversas medidas de microvascular y las complicaciones neuropáticas en la rama del control intensivo, respectivamente. Sin embargo, ninguno de los estudios pudo demostrar una reducción significativa del riesgo de la enfermedad cardiovascular durante el período de intervención aleatorizado. En el DCCT, el número de ECV fue menor en el grupo intensivo (HbA1c \approx 7% media) en comparación con el control estándar (HbA1c \approx 9%) después de un seguimiento de 6,5 años, pero sin llegar a la significación [40]. Después de 10 años de finalizar el estudio, se realizó un análisis post-hoc, detectando que los dos grupos tenían niveles de HbA1c similares (\approx 8%), pero los pacientes previamente asignados al grupo de tratamiento intensivo presentaban una reducción de los ECV en un 42% ($p=0,02$) y una reducción del 57% ($p=0,02$) en

infartos de miocardio no fatales, en accidente vasculocerebral o en muerte por ECV, en comparación con el grupo de tratamiento estándar [87].

Tres grandes ensayos en DMT2 fueron diseñados para hacer frente a la incertidumbre continuada sobre los efectos del control de la glucemia aún más intensa en los resultados de ECV y reportaron los resultados en 2008: el ACCORD [45], el ADVANCE [44] y el 'Veterans Affairs Diabetes Trial' (VADT) [88]. Los tres estudios tenían una duración media de 8-11 años, se compararon los grupos de tratamiento intensivo con el de tratamiento conservador, pero ninguno pudo demostrar una reducción significativa en los ECV. El ACCORD se suspendió prematuramente como consecuencia del aumento de la mortalidad en el grupo intensivo.

2.5. Resumen

Las recomendaciones generales en los pacientes con diabetes para retrasar la progresión de la ND son el control glucémico (HbA1c ~ 7,0%) y el control de la PA (≤ 140 mmHg sistólica y ≤ 90 mmHg diastólica) [89, 90]. Además, como cualquier otro paciente con ERC, los pacientes diabéticos deben ser considerados de mayor riesgo de ECV, por lo que los objetivos hipolipemiantes deben ser de < 100 mg/dL (< 70 mg/dL para los de alto riesgo).

Las recomendaciones terapéuticas se han hecho en varias directrices ampliamente reconocidas:

- a. La guía KDOQI de práctica clínica para la diabetes y la ERC, actualizada en el 2012, recomienda el uso de un IECA o ARAll en pacientes normotensos con diabetes y niveles de albuminuria ≥ 30 mg/g de creatinina/ 24h que están en alto riesgo de ND o de su progresión [89].
- b. La ADA incluye o bien IECA o ARAll en el tratamiento de pacientes con EUA moderada (30-299 mg/día) o en los pacientes con EUA alta (≥ 300 mg/día) [91].

Por ello este tratamiento debe ser considerado como de primera elección, por sus efectos nefroprotectores. Además los pacientes deben adherirse a una dieta baja en sodio basándonos en los recientes estudios retrospectivos de los estudios IDNT y RENAAL, que muestran una reducción de la excreción urinaria

de sodio [92]. El uso de diuréticos también puede potenciar los efectos antiproteinúricos del bloqueo del SRAA, además del impacto en la sobrecarga de volumen sobre la PA en los pacientes con ND.

En resumen, la ND es la causa principal de la ERC terminal. El tratamiento de la hipertensión arterial con el bloqueo del SRAA y el tratamiento de la hiperglucemia son fundamentales para disminuir la progresión de la ND. Los últimos estudios demuestran que el bloqueo del SRAA puede lograr la prevención primaria de la microalbuminuria en paciente con DMT2 e hipertensión, pero no necesariamente en los no hipertensos. La combinación de los IECAs y ARAlI no ha demostrado un beneficio claro, ni tampoco la asociación de IECAs o ARAlI con inhibidores directos de la renina ni con espironolactona. Los objetivos absolutos de la PA y el control glucémico permanecen en controversia, ya que la terapia más intensiva puede ofrecer nefroprotección pero a costa de un mayor número de ECV en diversas poblaciones diabéticas.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO

3.1. Hipótesis

La hipótesis del presente trabajo se basa en que los pacientes con DMT2 con ND y sin ECV previos con HFG, que los que además se realiza un tratamiento intensivo precoz, varían la velocidad de progresión de la ND y la aparición de nuevos ECV o muerte, en comparación con los pacientes sin HFG.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo primario: Estudiar la progresión de la ND y la aparición de nuevos ECV o muerte en los pacientes con DMT2 con ND y sin ECV previos.

3.2.2. Objetivos secundarios: Determinar factores de riesgo de progresión de la ND y aparición de nuevos ECV o muerte.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. Pacientes

Los pacientes son los que se incluyeron en un estudio unicéntrico de tipo prospectivo [93] de 263 pacientes. Los pacientes fueron remitidos a las consultas externas del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, por presentar DMT2 con EUA. Se incluyeron en el estudio de forma consecutiva si cumplían los criterios de inclusión y exclusión explicados más adelante. Los pacientes fueron atendidos en dichas consultas entre los años 1985 a 1995 y fueron seguidos hasta 2011 o hasta la aparición de un episodio renal o exitus.

Los criterios de inclusión fueron: ser mayor de 18 años, tener DMT2 con ND, la aceptación en el estudio a través del consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: tener otras causas de nefropatía primaria.

La ND se definió como insuficiencia renal y/o EUA en pacientes con DMT2 con retinopatía diabética.

Se consideraron episodios renales la duplicación de los niveles de creatinina sérica y el requerimiento de TRS, ya siendo una técnica de diálisis o el trasplante renal.

Los ECV se consideraron como la enfermedad isquémica del corazón, en forma de angina de pecho o infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica grave que requiere cirugía o simpatectomía.

Este estudio fue presentado en la Comisión de Ética y aprobado. Además, todos los pacientes proporcionaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

Al inicio del estudio, los pacientes fueron sometidos a tratamiento intensivo para el control glucémico, la PA, la EUA, y dislipidemia, tal como se definen en las pautas de la ADA aprobados en 1985 y 1990 [94]. Posteriormente, se han seguido las directrices aprobadas en la ADA en cada momento del seguimiento, hasta la actualidad. Todos los pacientes fueron tratados con el bloqueo del SRAA. Inicialmente, los pacientes recibieron captopril 100-150 mg / día y posteriormente lisinopril 20 mg / día. En los casos en que los pacientes

presentaron efectos secundarios a los IECA, se les cambió a los ARAll cuando salieron al mercado. Algunos pacientes cambiaron al irbesartán entre 150 y 300 mg / día.

Se recogieron los siguientes datos demográficos: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), los años de evolución de la DMT2 al inicio del estudio, y la PAS y presión arterial diastólica (PAD). Para el control de la función renal se han realizado determinaciones isotópicas del FG (FG-i) cada 12 meses durante el período de seguimiento.

4.2. Metodología

4.2.1. Datos analíticos

Las muestras de sangre se recogieron al mismo tiempo que se midió el FG-i. Los parámetros bioquímicos fueron anuales (creatinina sérica, glucosa, albúmina, colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos) y se midieron utilizando un autoanalizador (Technicon autoanalizador, Tarrytown, Nueva York, EE.UU.). En los primeros años de estudio, la HbA1c se midió utilizando cromatografía (Biosystem, Barcelona, España; rango normal: 5,0 a 6,7%). Después de 1995 se utilizó, un analizador de HbA1c con cromatografía líquida de alta resolución de intercambio iónico (Hitachi L-9100; rango normal: 3,3-6,0%). La EUA se midió utilizando nefelometría (CV: inter-estudio 5%, intra-estudio 3%, la sensibilidad de 1,9 mg / l). La EUA se clasificó según puntos de corte en base a criterios clínicos reconocidos en la literatura, en menos de 30 mg / 24 h (normal) y 30 a 300 mg / 24 h (positivo) en tres determinaciones consecutivas analizadas en un período de seis meses en ausencia de infección urinaria [95]. Todas las mediciones de creatinina en suero y orina se realizaron en el mismo laboratorio y se determinaron utilizando el método de picrato alcalino de Jaffe (rango normal de la creatinina: 0,6 a 1,2 mg / dl), y calibrados usando un calibrador punto SET (Bayer Corporation).

4.2.2. Medición del filtrado glomerular isotópico

Determinaciones isotópicas anuales del FG se llevaron a cabo utilizando una técnica de limpieza de un solo tiro usando una inyección intravenosa de 30 a 50 mCi de ¹²⁵I-iotalamato; se extrajo sangre a intervalos de tiempo específicos y los valores fueron corregidos por superficie corporal de 1,73m². La hiperfiltración glomerular se ha considerado cuando el FG-i fue mayor de 120 mL/min/1,73m² [20]. El FG-i se clasificó por los puntos de corte en base a criterios clínicos reconocidos en la literatura (90 mL/min/1,73m² para diferenciar los que presentan o no alteración de la función renal).

4.2.3. Medición de la presión arterial

La PA se tomó en el brazo derecho con el paciente en posición supina utilizando un esfigmomanómetro de mercurio estándar. Los sujetos descansaron durante 15 minutos antes de las lecturas de la PA; dos lecturas fueron tomadas y se calculó la media de las dos lecturas.

4.3. Clasificaciones de los pacientes

4.3.1. Clasificación según la evolución renal

El episodio renal ha sido definido como el doblar los niveles de creatinina sérica y/o requerir TRS, entendido este último como iniciar una técnica de diálisis o realización de trasplante renal.

La clasificación de pacientes se ha realizado en 3 grupos: pacientes que no doblan los niveles de creatinina sérica al final del seguimiento; y los pacientes que presentan un episodio renal, que a su vez se ha especificado si doblan la creatinina sérica o requieren TRS.

4.3.2. Clasificación según los años de evolución de la Diabetes Mellitus tipo 2

Se han realizado dos grupos, el primero según los terciles obtenidos de los años de evolución de la DMT2 basal, antes del inicio del tratamiento intensivo.

En segundo lugar, los terciles obtenidos de los años de evolución de la DMT2 totales, que resultan de sumar a los años basales los años del seguimiento.

4.3.3. Clasificación según los datos analíticos en relación a la evolución

Se han clasificado los pacientes según si presentan o no HFG, considerado el punto de corte el FG-i a 120 mL/min/1,72m², como se ha explicado en la metodología [20].

Además, se ha clasificado a los pacientes según el FG-i utilizando el punto de corte en base a criterios clínicos reconocidos en la literatura, punto de corte de 90 mL/min/1,73m², inferior a este valor se considera deterioro de la función renal.

Por último, se han clasificado los pacientes según si la EUA es superior o inferior a 30 mg/24h, también siguiendo criterios clínicos reconocidos en la literatura.

4.3.4. Clasificación según los episodios clínicos finales

Se han clasificado según si han presentado o no nuevos ECV y si han presentado exitus.

4.4. Análisis estadístico

La estadística descriptiva son frecuencias (%), con una media \pm desviación estándar o mediana (percentil 25 - percentil 75), según el caso, o se especifique lo contrario. La prueba de Chi-cuadrado se utilizó para las variables

categorías, la prueba t o ANOVA para las variables continuas con distribución Gauss (para 2 o más de dos grupos, respectivamente) y para las variables continuas no Gaussianas utilizamos métodos no paramétricos (prueba de Mann-Whitney para dos grupos o Kruskal-Wallis para más de dos grupos). Se utilizaron modelos mixtos para medidas repetidas (MMRM) para las mediciones repetidas en base a la probabilidad de que la estimación de la pendiente de descenso para las determinaciones del FG-i. La función de supervivencia se calculó utilizando el método de Kaplan-Meier. Se consideraron variables con un valor de $p < 0,2$ en el análisis univariante de Cox para el modelo multivariado utilizando un enfoque de eliminación hacia atrás. Se utilizaron los siguientes paquetes de análisis estadístico: SAS versión 9.2 del software (SAS Institute Cary, NC, EE.UU.) y SPSS versión 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE.UU.), y el nivel de significación se estableció en los dos lados 0,05, excepto en el modelo de Cox multivariante (nivel de 0,10 a doble cara).

5. RESULTADOS

La muestra inicial del estudio fue de 263 pacientes con DMT2 y ND. Se excluyeron los pacientes que habían presentado un ECV previo (62 pacientes), por lo que la muestra a estudio fue de 201 pacientes. Se les inició el tratamiento intensivo para los factores de riesgo renal y cardiovascular en nuestro hospital, como se ha descrito en la metodología. Seis pacientes (3%) se perdieron en el seguimiento, por cambio de residencia, con lo que el número total de pacientes que completaron el estudio fueron 195. En la muestra había 120 mujeres (59,7%) y 81 hombres (40,3%), con una edad media de $53,5 \pm 9,1$ años (rango 25-70 años). El seguimiento fue de 19 (13-22) años. La diabetes se diagnosticó a una media de 8 (4-14) años antes del inicio del estudio. El resto de características al inicio del estudio y de la última visita de control se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales desde 1985 y de la última visita en el 2011 de los pacientes del estudio con DMT2.

	Valores basales n = 195 pacientes	Valores de la última visita n=106 pacientes
Edad (años)	53,5 ± 9,1	70,8 ± 9,1
Años totales de evolución de la DMT2 *	8,0 (4,0-14,0)	26,5 (21,0-31,0)
PAS (mmHg)	142,3 ± 26,5	142,3 ± 20,7
PAD (mmHg)	76,8 ± 12,9	75,1 ± 10,3
IMC (kg/m ²)	28,6 ± 5,5	29,4 ± 5,0
HbA1c (%)	7,2 ± 1,8	8,0 ± 1,5
Colesterol total (mg/dL)	224,4 ± 52,1	181,1 ± 42,2
Colesterol HDL (mg/dL)	50,2 ± 19,3	49,2 ± 15,1
Colesterol LDL (mg/dL)	143,4 ± 43,2	111,4 ± 38,0
Triglicéridos (mg/dL)	170,8 ± 154,3	137,6 ± 67,9
Creatinina sérica (mg/dL)	1,0 ± 0,3	1,3 ± 1,2
FG-i (mL/min/1.73m ²)	123,5 ± 33,4	116,7 ± 35,2
EUA (mg/24h)	233,3 ± 675,9	547,4 ± 1520,4

Media ± DE. * Mediana (percentil 25-percentil 75)

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina; DE: desviación estándar.

5.1. Estudio de la evolución de la función renal

5.1.1. Características basales según el episodio renal presentado

Los pacientes fueron divididos en grupos de acuerdo a la evolución de la función renal: 167 pacientes (85,6%) tenían creatinina estable, 16 pacientes (8,2%) duplicaron los niveles de creatinina, y 12 pacientes (6,2%) iniciaron TRS. Se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos con respecto a los años de evolución de la DMT2 previo al inicio del estudio ($p=0,008$), los años de seguimiento del estudio ($p=0,002$), la PAS ($p=0,006$), la creatinina sérica ($p < 0,0001$), el FG-i ($p < 0,0001$), y la EUA ($p < 0,0001$) (ver Tabla 2).

Tabla 2. Las características basales de los pacientes del estudio con DMT2 divididos en 3 grupos según la evolución renal final.

n = 195 pacientes	Creatinina estable (n=167 pacientes)	Doblar creatinina (n=16 pacientes)	TRS (n=12 pacientes)	ANOVA P
Edad (años)	52,9 ± 9,1	56,1 ± 8,4	57,5 ± 7,1	0,111
Años de evolución de la DMT2 basal *	8,0 (3,0-12,0)	13,0 (8,0-16,3)	19,5(10,0-24,3)	0,008 **
Años de seguimiento*	20,0(15,0-22,0)	14,0 (4,6-20,8)	7,0 (5,5-12,3)	0,002 **
Años totales de evolución de la DMT2*	26,0 (22,0-31,0)	26,8 (19,3-33,3)	28,5 (17,5-31,8)	0,826 **
PAS (mmHg)	139,9 ± 26,4	155,7 ± 23,2	158,7 ± 21,5	0,006
PAD (mmHg)	76,0 ± 13,3	80,9 ± 8,7	81,2 ± 9,5	0,167
IMC (kg/m ²)	28,5 ± 5,4	30,0 ± 6,6	28,2 ± 5,2	0,544
HbA1c (%)	7,1 ± 1,7	7,6 ± 1,5	7,9 ± 2,5	0,196
Colesterol total (mg/dL)	222,6 ± 48,9	234,7 ± 84,2	235,1 ± 41,9	0,515
Colesterol HDL (mg/dL)	50,4 ± 19,6	45,1 ± 15,5	54,1 ± 19,3	0,461
Colesterol LDL (mg/dL)	143,0 ± 42,2	140,5 ± 51,4	154,2 ± 48,5	0,706
Triglicéridos (mg/dL)	163,3 ± 150,8	232,1 ± 183,4	193,9 ± 154,3	0,204

Creatinina sérica (mg/dL)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	1,5 ± 0,6	<0,0001
FG-i (mL/min/1.73 m²)	127,8 ± 30,6	110,3 ± 34,5	75,9 ± 34,9	<0,0001
EUA (mg/24h)	124,1 ± 420,7	892,8 ± 1628,2	873,1 ± 715,5	<0,0001
ECV Nuevo ***	76 (45,5%)	9 (56,3%)	8 (66,7%)	0,284 ****
Exitus ***	67 (40,4%)	12 (75%)	0 (0%)	<0,0001 ****

Media ± DE. * Mediana (percentil 25-percentil 75). *** n (%).

TRS: tratamiento renal sustitutivo; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina; ECV: episodio cardiovascular; DE: desviación estándar. **Kruskal-Wallis. **** χ^2 de Pearson.

Cuando los pacientes se agruparon según los años de evolución de la DMT2 previa al inicio del tratamiento intensivo, en terciles, (0-5, 5-11, más de 11 años), se observaron diferencias significativas en la edad al inicio del estudio, los años totales de seguimiento para la DMT2, la PAS, la HbA1c, la FG-i, y la EUA (ver Tabla 3). Sin embargo, cuando los datos se analizaron al final del período de seguimiento, las diferencias sólo fueron detectadas en la FG-i y la EUA. Y, cuando los pacientes se agruparon de acuerdo a los años totales de la evolución de la DMT2, no se encontraron diferencias significativas.

Pero, debemos remarcar que de los pacientes que duplicaron la creatinina sérica basal, sólo había 3 pacientes (4,5%) del grupo de menos de 5 años de evolución de la DMT2 basal, mientras que del grupo de más de 11 años de evolución de la DMT2 basal había 18 pacientes (29%) con una $p < 0,0001$, enfatizando este resultado que el factor tiempo en la DMT2 es elemento importantísimo respecto al deterioro de la función renal.

Tabla 3. Parámetros clínicos de los pacientes estudiados con DMT2 clasificados según los años de evolución de la DMT2 al inicio del estudio, usando terciles.

n = 195 pacientes	< 5 años (n=68 pacientes)	5-11 años (n=67 pacientes)	>11 años (n=66 pacientes)	ANOVA P
Edad (años)	50.4 ± 10.3	54.5 ± 7.7	55.4 ± 8.6	0.003
Años de seguimiento*	20 (17.5-23)	19 (14-21)	18 (9-22)	0.024**
Años totales de evolución de la DMT2*	22 (19-26)	27 (21-30)	32.5 (27-41)	<0.0001**
PAS (mmHg)	134.4 ± 26.2	147.8 ± 25.6	145.2 ± 25.7	0.007
PAD (mmHg)	74.0 ± 13.2	78.6 ± 13.0	78.1 ± 11.9	0.063
IMC (kg/m ²)	28.3 ± 5.8	29.0 ± 5.4	28.3 ± 5.2	0.683
HbA1c (%)	6.6 ± 1.5	7.3 ± 1.7	7.6 ± 2.1	0.003
Colesterol total (mg/dL)	221.8 ± 47.9	227.2 ± 56.7	224.1 ± 50.3	0.886
Colesterol HDL (mg/dL)	47.2 ± 23.1	51.6 ± 17.5	51.7 ± 16.5	0.375
Colesterol LDL (mg/dL)	141.4 ± 42.5	145.8 ± 48.0	143.6 ± 38.3	0.854
Triglicéridos (mg/dL)	167.2 ± 117.8	187.1 ± 196.4	153.1 ± 132.1	0.305
Creatinina sérica (mg/dL)	0.99 ± 0.24	0.93 ± 0.23	1.07 ± 0.46	0.050
FG-i (mL/min/1.73m ²)	129.7 ± 35.7	126.0 ± 28.7	115.7 ± 35.4	0.049
EUA (mg/24h)	131.4 ± 330.2	142.9 ± 341.7	416.0 ± 1040.5	0.021
Doblar la creatinina ***	3 (4.5 %)	7 (10.4%)	18 (29%)	<0.0001****
ECV nuevos***	29 (43,9%)	35 (52,2%)	29 (46,8%)	0,622****
Exitus***	22 (33,8%)	26 (38,8%)	31 (50%)	0,166****

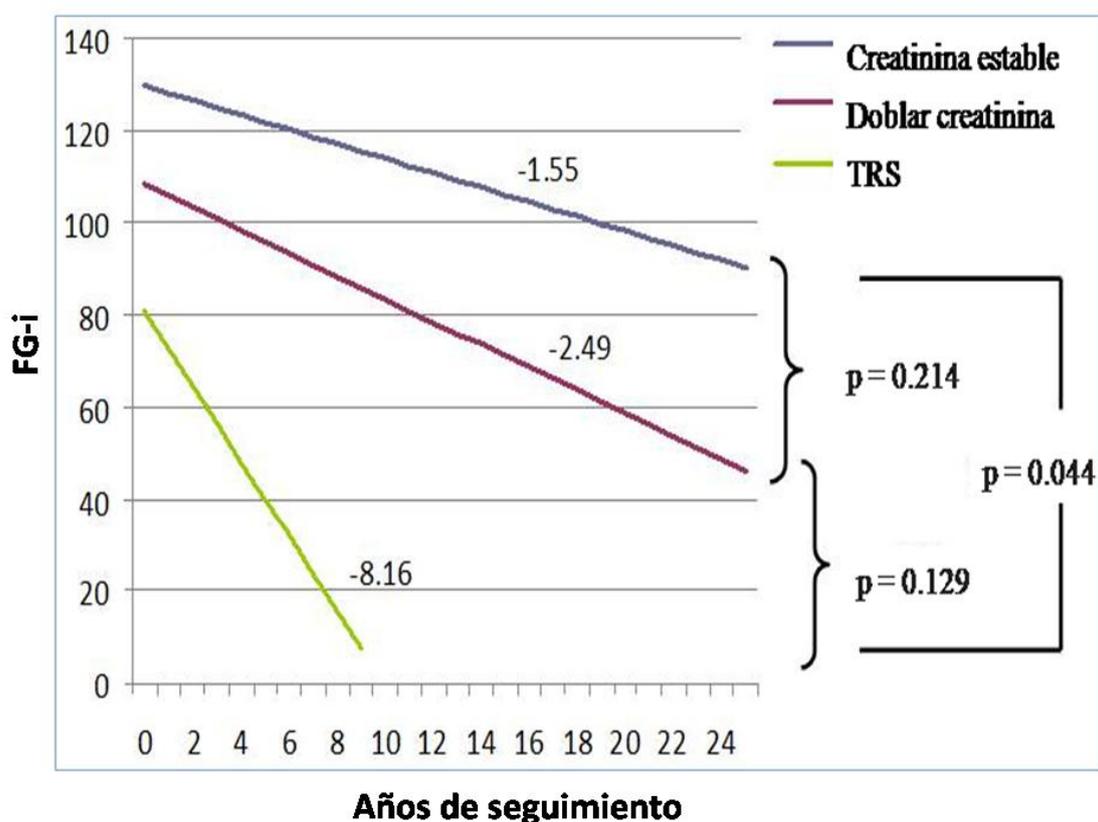
Media ± DE. *Mediana (percentil 25-percentil 75). *** n(%).

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina; ECV: episodio cardiovascular; DE: desviación estándar. **Kruskal-Wallis, **** χ^2 de Pearson.

5.1.2. Pendientes de la evolución de la función renal

Las pendientes de la evolución de la función renal se calcularon utilizando el FG-i de acuerdo a la evolución de la función renal. Los pacientes con creatinina estable tenían una pendiente de $-1,55 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{año}$; aquellos en los que la creatinina se había duplicado tenían $-2,49 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{año}$; y aquellos que requirieron TRS tenía $-8,16 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{año}$, con diferencias estadísticamente significativas entre el primer y tercer grupos ($p = 0,044$). Aunque, a pesar de que no se alcanzó significación estadística, la diferencia en las pendientes entre el segundo y el tercer grupo fue de $5 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{año}$ ($p = 0,129$) (ver Figura 1).

Figura 1. Pendientes de evolución de la función renal medida por el método isotópico según la situación final de los pacientes.



FG-i: filtrado glomerular isotópico; TRS: tratamiento renal sustitutivo

5.1.3. Riesgo de presentar un episodio renal

El Hazard ratio de duplicar la creatinina se calculó utilizando los pacientes que habían duplicado la creatinina y/o habían iniciado TRS como variable dependiente en el análisis de regresión de Cox. Los factores de riesgo independientes que se incluyeron fueron: los años de evolución de la DMT2 antes del inicio del tratamiento intensivo, la EUA superior a 30 mg/24h, la PAS, y el FG-i por encima de 120 mL/min/1,73m² (ver Tabla 4).

Tabla 4. Hazard ratio de doblar la creatinina y/o requerir TRS en los pacientes del estudio con DMT2^a.

	HR (95% IC)	Valor p
Años de evolución de la DMT2 basal	1,119 (1,055-1,186)	<0,0001
FG-i > 120 mL/min/1.73m ²	0,418 (0,163-1,070)	0,069
EUA > 30 mg/24h	4,952 (1,776-13,806)	0,002
PAS (mmHg)	1,019 (1,002-1,036)	0,025

^aEl Hazard ratio ha sido calculado usando las siguientes variables: la edad, los años de evolución de la DMT2 antes del inicio del tratamiento intensivo, la PAS, la PAD, la HbA1c, los triglicéridos séricos, el FG-i superior o inferior a 120 mL/min/1.73m² y la EUA superior o inferior a 30 mg/24h (éstas dos últimas variables se han considerado variables categóricas, siendo la categoría de referencia el FG-i > 120 mL/min/1.73m² y la UAE < 30 mg/24h).

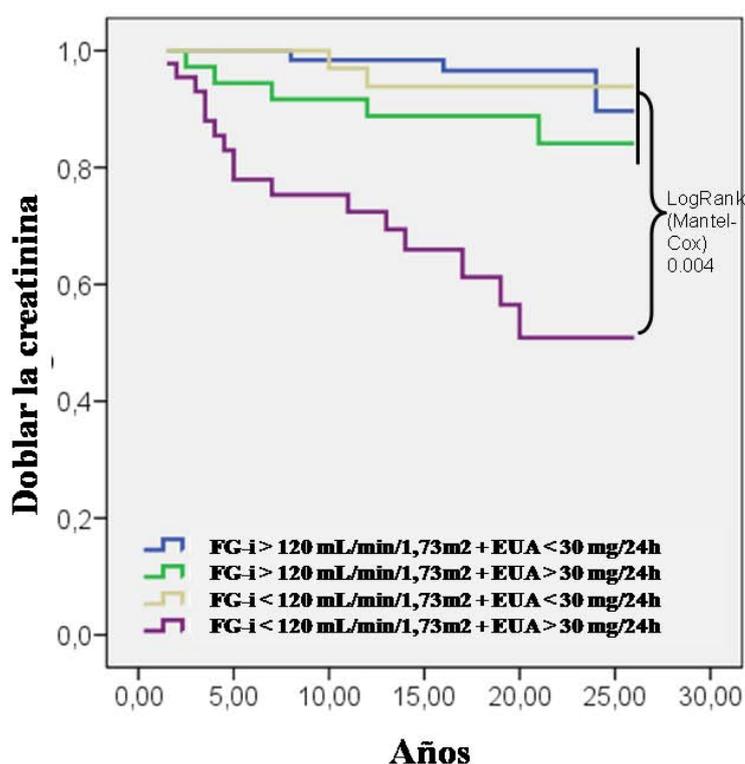
Los factores independientes incluidos son los años de evolución de la DMT2 antes del inicio del tratamiento intensivo, la FG-i superior a 120 mL/min/1.73m², la EUA superior a 30 mg/24h y la PAS.

TRS: tratamiento renal sustitutivo; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HbA1c: hemoglobina glicada.

5.1.4. Análisis de supervivencia de presentar un episodio renal

Para el análisis de supervivencia, se utilizó el método de Kaplan-Meier para analizar el riesgo de presentar un episodio renal, utilizando la hiperfiltración glomerular y la EUA como variables categóricas. Hemos observado que los pacientes con hiperfiltración glomerular, definida en la metodología, tenían una menor tasa de duplicación de la creatinina a cualquier nivel de EUA. Los pacientes con un FG-i < 120 mL/min/1,73m² y con EUA > 30 mg/24h tuvieron la peor evolución de la función renal (LogRank (Mantel-Cox) 0,004) (ver Figura 2).

Figura 2. Análisis de supervivencia Kaplan- Meier para el riesgo de doblar la creatinina y/o iniciar TRS, según el FG-i basal y la EUA durante un seguimiento de más de 17 años.



FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina.

Los pacientes con FG-i > 120 mL/min/1,73m² tienen menos frecuencia de duplicación de la creatinina y los pacientes con un FG-i < 120 mL/min/1,73m² y con EUA > 30 mg/24h tuvieron la peor evolución de la función renal (LogRank (Mantel-Cox) 0,004)

5.2. Estudio de la presentación de nuevos episodios cardiovasculares

5.2.1. Características basales según la presentación de algún nuevo episodio cardiovascular

Del total de 195 pacientes estudiados con DMT2, EUA, y sin ECV previos al inicio del tratamiento intensivo, presentaron algún ECV durante el seguimiento un 47,7% (93 pacientes). Se distribuyen, según la definición expuesta en el apartado de metodología, en 31,8% (62 pacientes) cardiopatía isquémica, 21% (41 pacientes) accidente vascular cerebral, y por último, 11,8% (23 pacientes) algún episodio de vasculopatía periférica.

Hemos estudiado las diferentes variables basales de los pacientes que han presentado o no algún ECV, detectando diferencias significativas en el IMC ($p=0,026$) y casi significativas en la PAS ($p=0,087$), el colesterol sérico total ($p=0,064$) y el colesterol LDL ($p=0,058$) (ver Tabla 5).

Tabla 5. Características basales de los pacientes con DMT2 sin ECV previos al inicio del tratamiento intensivo, divididos según si han presentando algún ECV nuevo.

n = 195 pacientes	Sin nuevos ECV (n=102 pacientes)	Con nuevos ECV (n=93 pacientes)	t-Student p
Edad (años)	52,9 ± 9,5	54,0 ± 8,6	0,418
Años evolución DMT2 basal (años)*	8,0 (4,0-15,0)	8,0 (4,0-13,0)	0,982**
Años de seguimiento*	19,0 (13,0-22,0)	19,0 (13,5-22,0)	0,836**
PAS (mmHg)	139,2 ± 26,6	145,8 ± 26,3	0,087
PAD (mmHg)	76,0 ± 12,9	77,7 ± 13,0	0,348
IMC (kg/m²)	27,8 ± 5,3	29,5 ± 5,6	0,026
HbA1c	7,1 ± 1,7	7,3 ± 1,9	0,368
Colesterol sérico (mg/dL)	217,8 ± 50,9	231,6 ± 52,7	0,064
Colesterol HDL (mg/dL)	51,1 ± 17,0	49,3 ± 21,6	0,530
Colesterol LDL (mg/dL)	137,7 ± 42,6	149,7 ± 43,3	0,058

Triglicéridos (mg/dL)	157,2 ± 134,4	185,8 ± 173,1	0,202
Creatinina (mg/dL)	1,00 ± 0,36	1,00 ± 0,30	0,907
FG-i (ml/min/1,73m²)	123,6 ± 34,1	123,4 ± 32,9	0,964
EUA (mg/24h)	221,8 ± 741,2	246,0 ± 600,1	0,802

Media ± DE. *Mediana (Percentil 25-Percentil 75).

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina. ** U-Mann Whitney.

5.2.2. Riesgo de presentar algún nuevo episodio cardiovascular

El Hazard ratio de presentar algún nuevo ECV, se calculó utilizando ésta misma variable como variable dependiente en el análisis de regresión de Cox. Los factores de riesgo independientes que se incluyeron fueron: edad del paciente, EUA por encima de 30 mg / 24 h y PAS (ver Tabla 6).

Tabla 6. Hazard ratio de presentar un nuevo ECV en los pacientes del estudio con DMT2 y sin ECV previos^a.

	HR (95% IC)	Valor p
Edad (años)	1,040 (1,010-1,071)	0,009
EUA > 30 mg/24h	1,726 (1,116-2,670)	0,014
PAS (mmHg)	1,008 (1,000-1,016)	0,059

^aEl Hazard ratio ha sido calculado usando las siguientes variables: la edad, la PAS, la PAD, el IMC, el colesterol sérico total, el colesterol LDL, los triglicéridos séricos, el FG-i superior o inferior a 120 mL/min/1.73m² y la EUA superior o inferior a 30 mg/24h (éstas dos últimas variables se han considerado variables categóricas, siendo la categoría de referencia el FG-i > 120 mL/min/1.73m² y la UAE < 30 mg/24h).

Los factores independientes incluidos son edad, EUA superior a 30 mg/24h y PAS.

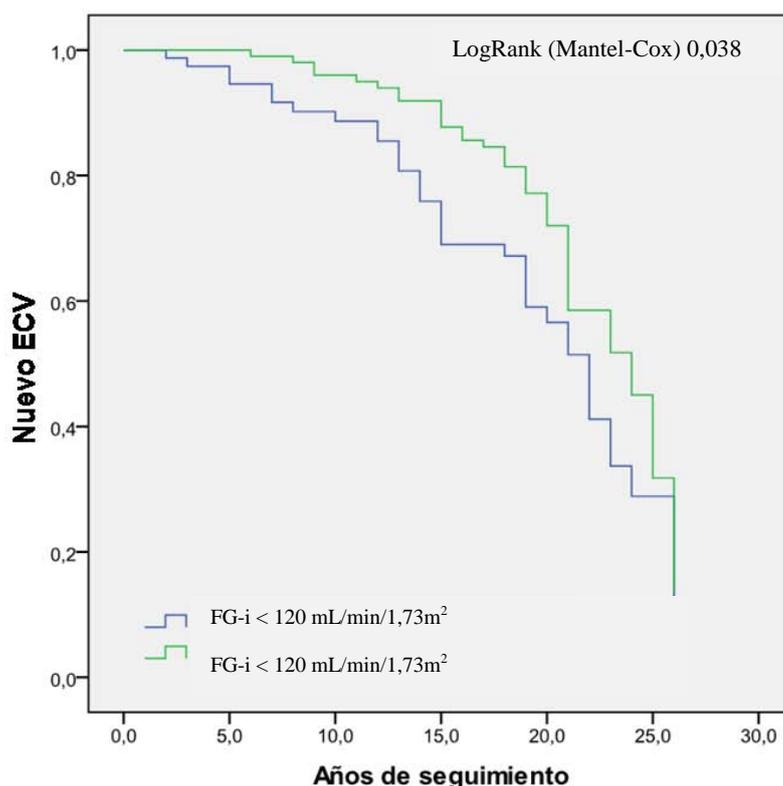
ECV: episodio cardiovascular; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza; EUA: excreción urinaria de albúmina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; FG-i: filtrado glomerular isotópico.

5.2.3. Análisis de supervivencia de presentar algún nuevo episodio cardiovascular

Para el análisis de supervivencia de presentar algún nuevo ECV, se ha seguido el mismo patrón que el descrito en el análisis de los episodios renales.

En primer lugar, según la variable de FG-i superior o inferior a 120 mL/min/1,73m², muestra que el FG-i superior a 120 ml/min/1.73m² presenta menos ECV (LogRank (Mantel-Cox) 0,038) (ver Figura 3).

Figura 3. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo ECV, según el FG-i basal.

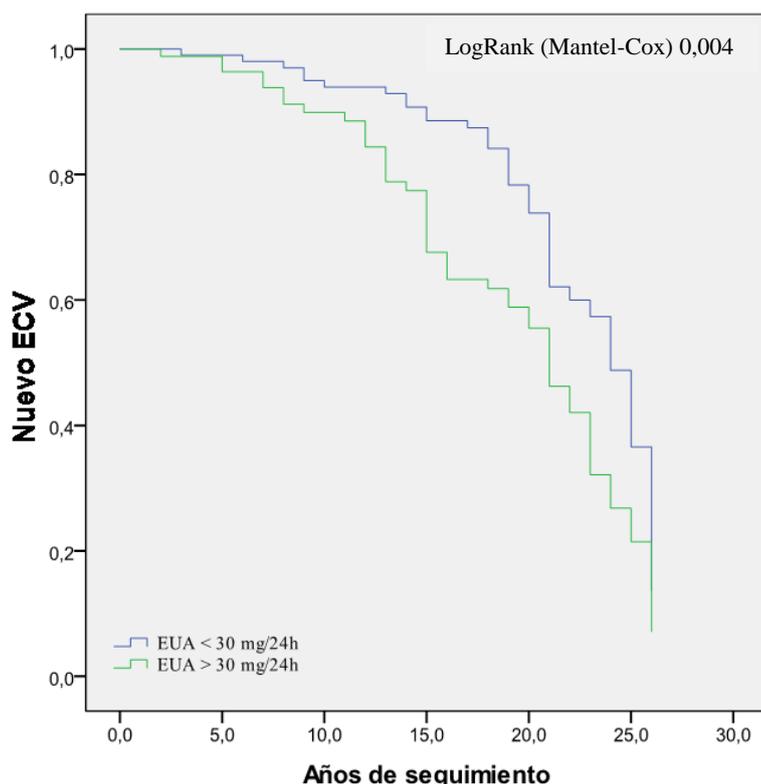


ECV: episodio cardiovascular; FG-i: filtrado glomerular isotópico

El FG-i superior a 120 ml/min/1.73m² presenta menos ECV (LogRank (Mantel-Cox)0,038)

En segundo lugar, se ha realizado con la EUA superior o inferior a 30 mg/24h, mostrando una menor presentación de nuevos ECV en el grupo de pacientes con EUA inferior a 30 mg/24h (LogRank (Mantel-Cox) 0,004) (ver Figura 4)

Figura 4. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo episodio cardiovascular, según la EUA basal.

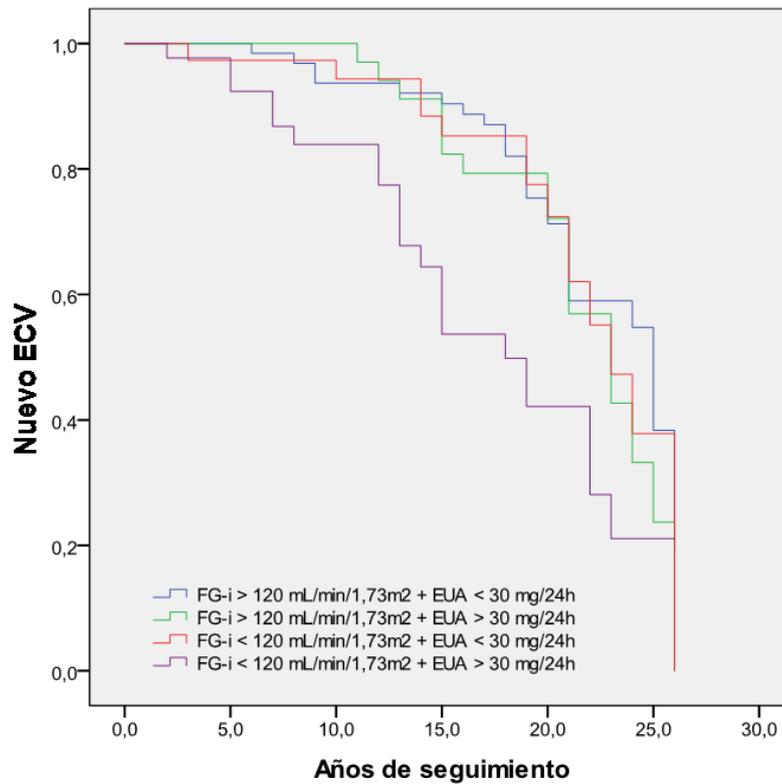


ECV: episodio cardiovascular; EUA: excreción urinaria de albúmina

Los pacientes con EUA < 30 mg/24h presentan menos ECV (LogRank (Mantel-Cox) 0,004)

Por último, se ha realizado el análisis con las variables FG-i basal y la EUA combinadas, mostrando que los pacientes con FG-i basal inferior a 120 mL/min/1,73m² y con EUA > 30 mg/24h tuvieron mayor número de nuevos ECV (ver Figura 5 y Tabla 7).

Figura 5. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo ECV, según el FG-i basal y la EUA basal combinadas.



ECV: episodio cardiovascular; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina

Los pacientes con FG-i basal < 120 mL/min/1,73m² y con EUA > 30 mg/24h tuvieron mayor número de nuevos ECV (LogRank (Mantel-Cox) ver Tabla 7).

Tabla 7. Los LogRank (Mantel-Cox) de los diferentes grupos realizados al combinar el FG-i basal y la EUA basal en el estudio de presentar algún nuevo ECV.

	FG-i >120ml/min/ 1,73m² + EUA < 30 mg/24h	FG-i >120ml/min/ 1,73m² + EUA > 30 mg/24h	FG-i <120ml/min/ 1,73m² + EUA < 30 mg/24h	FG-i <120ml/min/ 1,73m² + EUA > 30 mg/24h
FG-i >120ml/min/1,73m² + EUA < 30 mg/24h		0,332	0,601	0,003
FG-i >120ml/min/1,73m² + EUA > 30 mg/24h	0,332		0,727	0,048
FG-i <120ml/min/1,73m² + EUA < 30 mg/24h	0,601	0,727		0,027
FG-i <120ml/min/1,73m² + EUA > 30 mg/24h	0,003	0,048	0,027	

FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina.

5.3. Estudio de la presentación de exitus

5.3.1. Características basales según la presentación de exitus

De la población estudiada DMT2 con EUA y sin ECV previos al inicio del tratamiento intensivo, se objetivó un 45,9% (89 pacientes) de exitus, durante el periodo de seguimiento del estudio.

Hemos estudiado las diferentes variables basales de los pacientes que han presentado o no el exitus, detectando diferencias significativas en la edad de los pacientes ($p < 0,0001$), los años totales de evolución de la DMT2 ($p < 0,0001$), los años de seguimiento ($p < 0,0001$), la PAS ($p < 0,0001$), la PAD ($p=0,019$), el IMC ($p=0,025$), los triglicéridos ($p=0,020$), y el FG-i ($p=0,014$). Además, se han detectado diferencias casi significativas en el colesterol sérico total ($p=0,074$) y el colesterol LDL ($p=0,088$) (ver Tabla 8).

Tabla 8. Características basales de los pacientes con DMT2 sin ECV previos al inicio del tratamiento intensivo, divididos según si han presentado exitus.

n= 195 pacientes	Vivo (n=106 pacientes)	Exitus (n=89 pacientes)	t-Student p
Edad (años)	50,2 ± 9,4	58,3 ± 6,2	< 0,0001
Años evolución DMT2 basal*	8 (3,0-13,0)	9,0 (5,0-15,0)	0,156**
Años evolución DMT2 total*	28,0 (25,0-33,0)	23,0 (18,0-28,0)	< 0,0001**
Años de seguimiento*	21,0 (19,0-24,0)	14,0 (9,0-19,0)	< 0,0001**
PAS (mmHg)	136,2 ± 24,8	151,6 ± 26,6	< 0,0001
PAD (mmHg)	75,0 ± 13,1	79,4 ± 12,5	0,019
IMC (kg/m²)	27,8 ± 5,4	29,6 ± 5,4	0,025
HbA1c (%)	7,3 ± 1,9	7,0 ± 1,6	0,164
Colesterol total (mg/dL)	218,8 ± 43,8	233,2 ± 61,6	0,074
Colesterol HDL (mg/dL)	51,6 ± 21,7	48,4 ± 15,5	0,240
Colesterol LDL (mg/dL)	139,1 ± 41,9	150,1 ± 44,3	0,088
Triglicéridos (mg/dL)	147,3 ± 114,8	204,7 ± 194,9	0,020
Creatinina (mg/dL)	0,99 ± 0,32	1,02 ± 0,34	0,565
FG-i (ml/min/1,73m²)	128,7 ± 32,8	116,4 ± 33,2	0,014
EUA (mg/24h)	180,0 ± 530,4	313,7 ± 845,0	0,215

Media ± DE. *Mediana (Percentil 25-Percentil 75).

DM: diabetes mellitus; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina. ** U-Mann Whitney.

5.3.2. Riesgo de presentar un exitus

El Hazard ratio de presentar la muerte se calculó utilizando ésta misma variable como la variable dependiente en el análisis de regresión de Cox. Los factores de riesgo independientes que se incluyeron fueron: edad del paciente, EUA superior a 30 mg / 24 h y los triglicéridos basales (ver Tabla 9).

Tabla 9. Hazard ratio de presentar la muerte en los pacientes del estudio con DMT2 y sin ECV previos^a.

	HR (95% IC)	Valor p
Edad (años)	1,111 (1,072-1,152)	<0,0001
EUA basal > 30 mg/24h	1,646 (1,015-2,670)	0,031
Triglicéridos basal (mg/dL)	1,001 (1,000-1.002)	0,043

^aEl Hazard ratio ha sido calculado usando las siguientes variables: la edad, los años de evolución de la DMT2 basal, la presentación de algún nuevo ECV, la PAS, la PAD, el colesterol sérico total, el colesterol LDL, los triglicéridos séricos, el FG-i superior o inferior a 120 mL/min/1.73m² y la EUA superior o inferior a 30 mg/24h (éstas dos últimas variables se han considerado variables categóricas, siendo la categoría de referencia el FG-i > 120 mL/min/1.73m² y la UAE < 30 mg/24h).

Los factores independientes incluidos son edad, EUA superior a 30 mg/24h y triglicéridos basales.

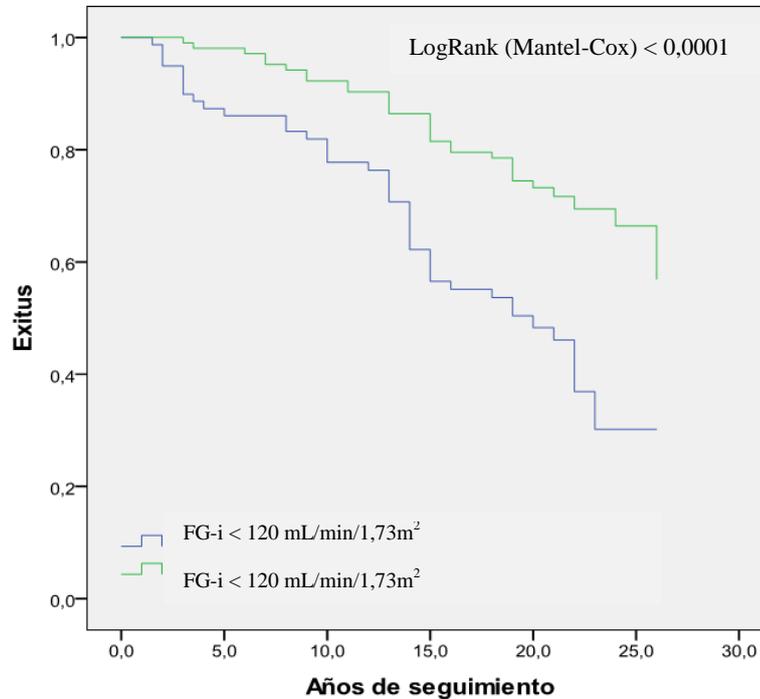
HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza; EUA: excreción urinaria de albúmina; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: episodios cardiovascular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; LDL: lipoproteína de baja densidad; FG-i: filtrado glomerular isotópico.

5.3.3. Análisis de supervivencia de presentar exitus

En el análisis de supervivencia del riesgo de presentar el exitus, se han utilizado la HFG y la EUA como variables categóricas.

Primero, según la variable de FG-i superior o inferior a 120 mL/min/1,73m², se halla que el FG-i superior a 120 mL/min/1.73m² presenta menos exitus (LogRank (Mantel-Cox) < 0,0001) (ver Figura 6).

Figura 6. Análisis de supervivencia Kaplan- Meier del riesgo de presentar la muerte, según el FG-i basal.

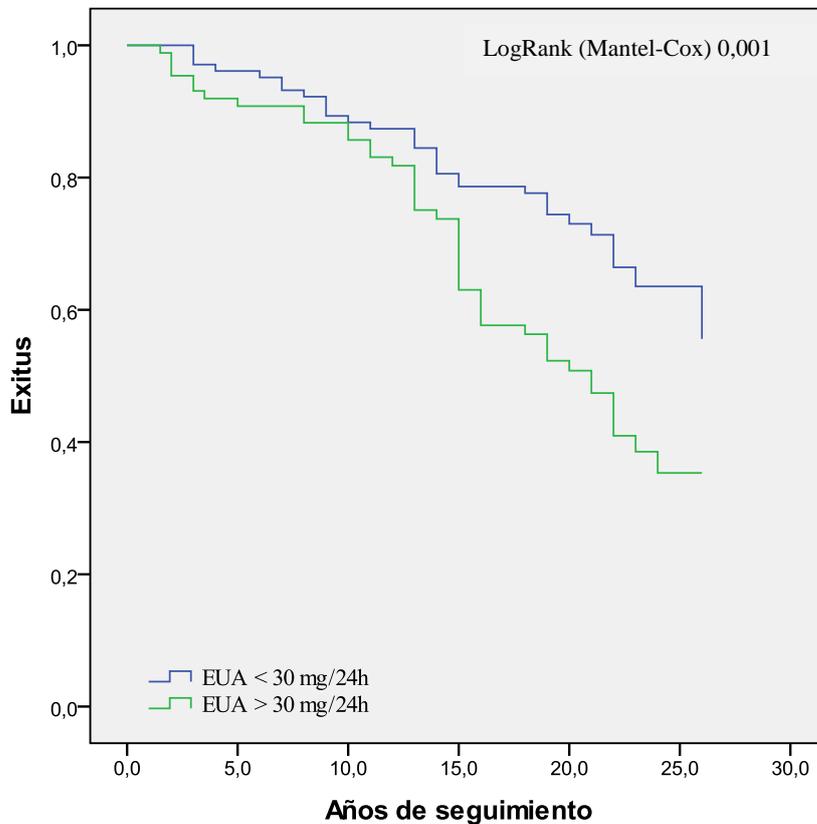


FG-i: filtrado glomerular isotópico.

Los pacientes con FG-i > 120 mL/min/1.73m² presenta menos exitus (LogRank (Mantel-Cox) < 0,0001)

En segundo lugar, se ha realizado el análisis con la EUA superior o inferior a 30 mg/24h, y se obtiene una menor presentación de exitus en el grupo de pacientes con EUA inferior a 30 mg/24h (LogRank (Mantel-Cox) = 0,001) (ver Figura 7)

Figura 7. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar exitus, según la EUA basal.

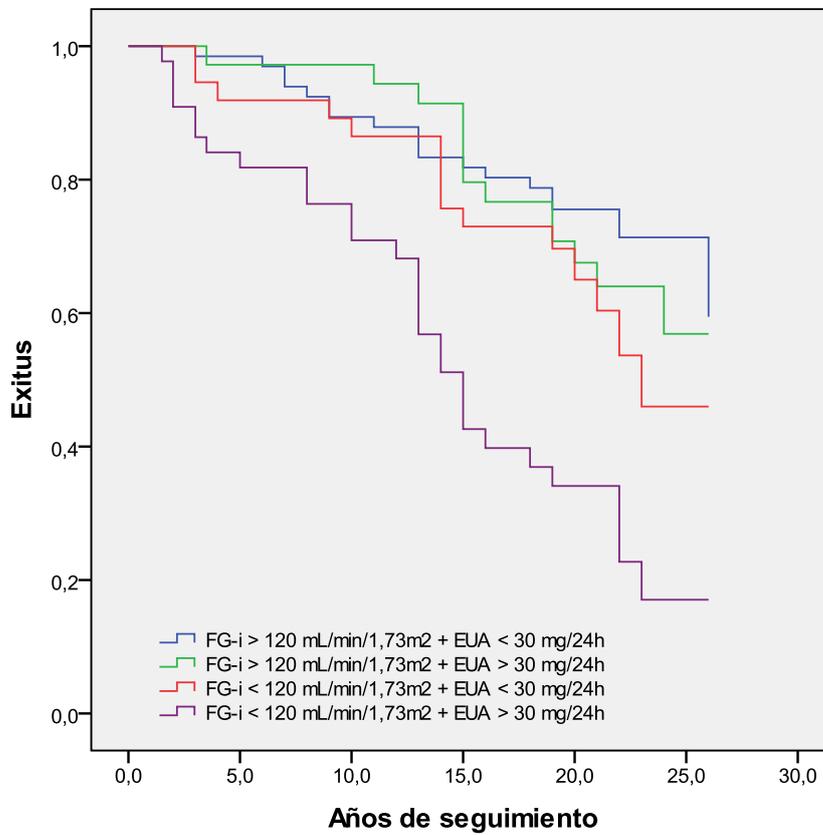


EUA: excreción urinaria de albúmina

Los pacientes con EUA < 30 mg/24h presentan menos exitus (LogRank (Mantel-Cox) = 0,001)

Por último, se ha realizado el análisis con las variables FG-i basal y la EUA combinadas, mostrando que los pacientes DMT2 sin ECV previos con FG-i basal inferior a 120 mL/min/1,73m² y con EUA > 30 mg/24h tuvieron mayor número de exitus (ver Figura 8 y Tabla 10).

Figura 8. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar la muerte, según el FG-i basal y la EUA basal combinadas.



FG: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina.

Los pacientes con FG-i basal < 120 mL/min/1,73m² y con EUA > 30 mg/24h tuvieron mayor número de exitus (LogRank (Mantel-Cox) ver Tabla 10).

Tabla 10. Los LogRank (Mantel-Cox) de los diferentes grupos realizados al combinar el FG-i y la EUA basales, para el estudio de la presentación de exitus.

	FG-i >120ml/min/ 1,73m ² + EUA < 30 mg/24h	FG-i >120ml/min/ 1,73m ² + EUA > 30 mg/24h	FG-i <120ml/min/ 1,73m ² + EUA < 30 mg/24h	FG-i <120ml/min/ 1,73m ² + EUA > 30 mg/24h
FG-i >120ml/min/1,73m ² + EUA < 30 mg/24h		0,427	0,167	< 0,0001
FG-i >120ml/min/1,73m ² + EUA > 30 mg/24h	0,630		0,447	< 0,0001
FG-i <120ml/min/1,73m ² + EUA < 30 mg/24h	0,167	0,447		0,003
FG-i <120ml/min/1,73m ² + EUA > 30 mg/24h	< 0,0001	< 0,0001	0,003	

FG: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina.

5.4 Estudio de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin episodios cardiovasculares previos según el filtrado glomerular isotópico basal divididos en 3 grupos

5.4.1. Características basales según los grupos del filtrado glomerular isotópico basal

Si miramos la situación del FG-i basal de los pacientes con DMT2 sin ECV previos según el punto de corte de los que hemos descrito como HFG y el punto de corte aceptado en la literatura, ya descrito en la metodología, observamos que 104 pacientes (53,3%) presentan un FG-i basal superior a 120 mL/min/1,73m², 58 pacientes (29,7%) presentan un FG-i basal entre 120 y 90 mL/min/1,73m², y por último, 33 pacientes (16,9%) presentan un FG-i basal inferior a 90 mL/min/1,73m².

Hemos estudiado las diferentes variables basales de los pacientes según el FG-i basal, descrito anteriormente. Se han detectado diferencias significativas en la edad de los pacientes ($p < 0,0001$), los años de seguimiento ($p=0,013$), la PAS ($p=0,002$), la PAD ($p=0,004$), la creatinina ($p < 0,0001$), y la EUA ($p <$

0,0001). Además, se han detectado diferencias significativas en el colesterol sérico total ($p=0,099$) y en los triglicéridos ($p=0,084$) (ver Tabla 11).

Tabla 11. Características basales de los pacientes con DMT2 sin ECV previos al inicio del tratamiento intensivo, divididos según el FG-i basal.

n= 195 pacientes	FG-i > 120 mL/min/1,73m ² (n=104 pacientes)	FG-i 90-120 mL/min/1,73m ² (n=58 pacientes)	FG-i < 90 mL/min/1,73m ² (n=33 pacientes)	ANOVA p
Edad (años)	50,1 ± 9,0	57,2 ± 7,8	57,5 ± 7,7	< 0,0001
Años evolución DMT2 basal*	7,0 (1,0-13,0)	9,0 (5,0-14,0)	14,0 (5,0-20,0)	0,118**
Años totales de evolución DMT2*	27,0 (22,0-31,0)	27,0 (20,0-33,0)	23,0 (15,0-27,0)	0,735**
Años de seguimiento*	20,0 (18,0-22,0)	19,0 (13,8-21,3)	7,0 (3,0-15,0)	0,013**
PAS (mmHg)	137,0 ± 24,3	143,8 ± 28,4	157,1 ± 19,0	0,002
PAD (mmHg)	74,7 ± 12,3	77,5 ± 13,6	84,2 ± 11,1	0,004
IMC (kg/m ²)	28,3 ± 5,3	28,2 ± 5,7	29,6 ± 5,6	0,562
HbA1c (%)	7,1 ± 1,9	7,3 ± 1,9	7,2 ± 1,2	0,862
Colesterol sérico (mg/dL)	219,5 ± 52,9	225,1 ± 45,1	245,1 ± 61,4	0,099
Colesterol HDL (mg/dL)	50,2 ± 21,6	51,0 ± 15,8	46,1 ± 14,4	0,571
Colesterol LDL (mg/dL)	142,6 ± 45,2	140,2 ± 36,3	153,5 ± 46,9	0,449
Triglicéridos (mg/dL)	149,1 ± 155,1	188,5 ± 144,4	216,4 ± 162,0	0,084
Creatinina (mg/dL)	0,90 ± 0,19	0,99 ± 0,17	1,53 ± 0,58	< 0,0001
FG-i (mL/min/1,73m ²)	145,6 ± 22,7	107,1 ± 8,3	64,2 ± 17,1	< 0,0001
EUA (mg/24h)	116,7 ± 348,9	170,1 ± 578,4	964,3 ± 1386,7	< 0,0001

Media ± DE. *Mediana (Percentil 25-Percentil 75).

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina. ** U-Mann Whitney

La distribución por sexos es parecida en los tres grupos, así como la presentación de nuevos ECV. Los pacientes con menor FG-i basal presentan mayor probabilidad de finalizar con un episodio renal (doblar la creatinina y/o requerir TRS) o muerte. Destaca, que los pacientes con FG-i basal superior a

120 mL/min/1,73m² presentan menos frecuencia de muerte que el resto (ver Tabla 12).

Tabla 12. Distribución de las variables cualitativas según la clasificación del FG-i basal.

n=195 pacientes	FG-i >120 mL/min/1,73m ² (n=104 pacientes)	FG-i 90-120 mL/min/1,73m ² (n=58 pacientes)	FG-i <90 mL/min/1,73m ² (n=33 pacientes)	χ ² Pearson p
Mujer	62 (56,9%)	35 (60,3%)	21 (63,6%)	0,437
Hombre	47 (43,1%)	23 (39,7%)	12 (36,4%)	
Sin nuevos ECV	56 (52,3%)	33 (56,9%)	17 (51,5%)	0,947
Con nuevos ECV	51 (47,7%)	25 (43,1%)	16 (48,5%)	
No dobla la creatinina	96 (92,3%)	51 (87,9%)	16 (48,5%)	<0,0001
Dobla creatinina	6 (5,8%)	6 (10,3%)	7 (21,2%)	
TRS	2 (1,9%)	1 (1,7%)	10 (30,3%)	
Vivos	75 (71%)	26 (44,8%)	15 (45,5%)	0,002
Exitus	31 (29%)	32 (55,2%)	18 (54,5%)	

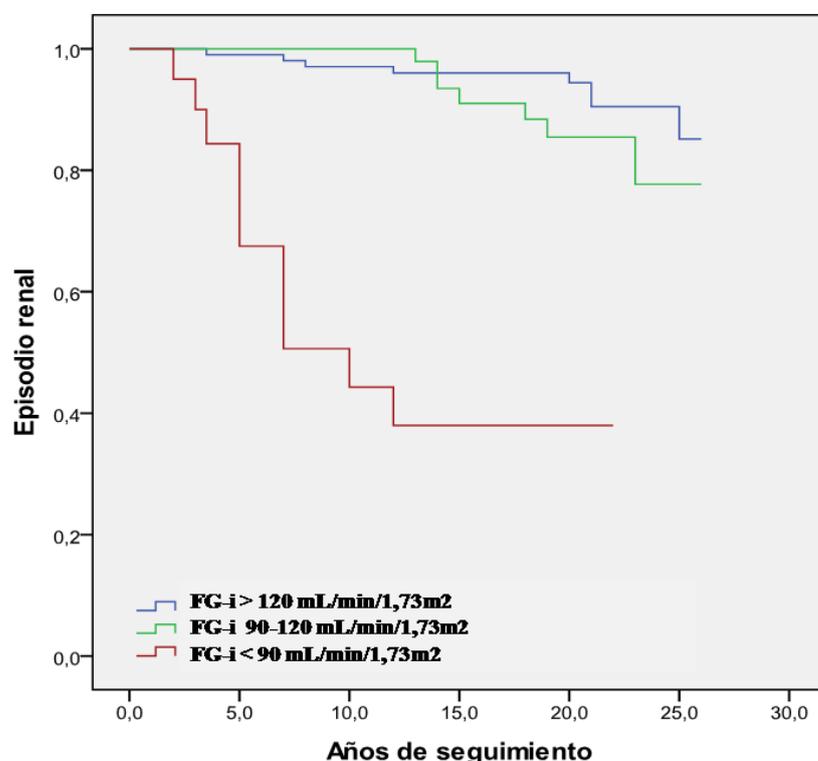
n (%)

5.4.2. Análisis de supervivencia de presentar un episodio renal

El análisis de supervivencia para analizar el riesgo de presentar un episodio renal, se ha realizado utilizando la clasificación en 3 grupos según el FG-i basal y la EUA mayor de 30 mg / 24h, como variables categóricas.

Primero según la clasificación en tres grupos por el FG-i basal (> 120 mL/min/1,73m², 90-120 mL/min/1,73m² y <90 mL/min/1,73m²), se han detectado diferencias significativas entre los dos primeros grupos y los pacientes con FG-i inferior a 90 mL/min/1,73m² (LogRank (Mantel-Cox) < 0,0001) (ver Figura 9 y Tabla 13).

Figura 9. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un episodio renal, según la clasificación en tres grupos del FG-i basal.



FG-i: filtrado glomerular isotópico.

Las diferencias se detectan entre los dos grupos primeros (FG-i > 90 mL/min/1,73m²) y los pacientes con FG-i < 90 mL/min/1,73m² (LogRank (Mantel-Cox) < 0,0001)

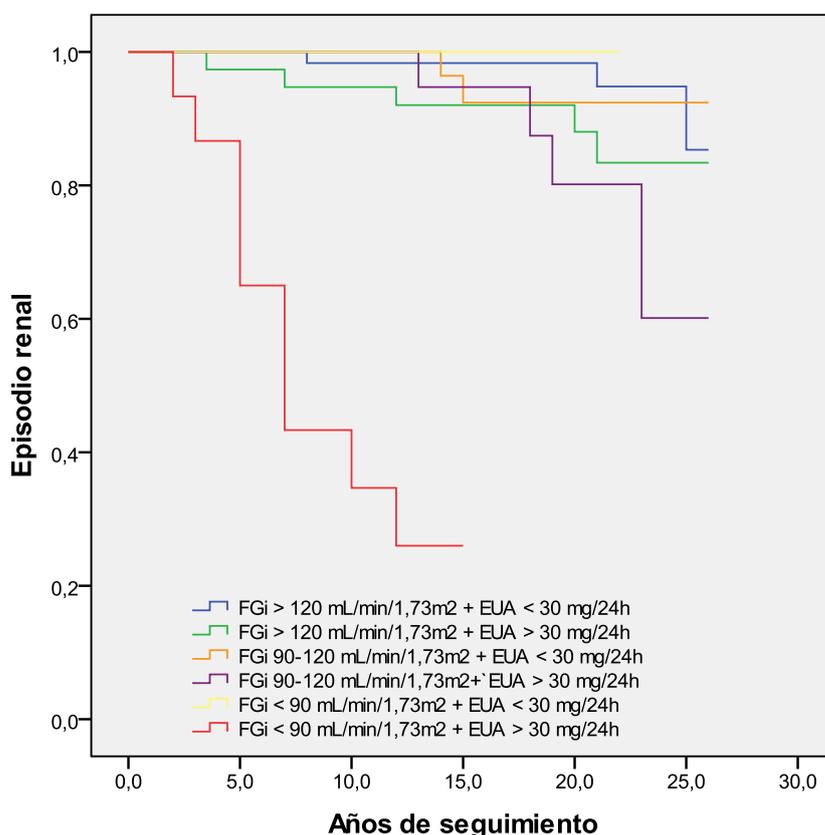
Tabla 13. Los LogRank (Mantel-Cox) de los diferentes grupos según el FG-i basal, para el estudio de presentar un episodio renal.

	FG-i > 120 ml/min/1,73m ²	FG-i 90-120 ml/min/1,73m ²	FG-i < 90 ml/min/1,73m ²
FG-i >120 ml/min/1,73m ²		0,176	<0,0001
FG-i 90-120 ml/min/1,73m ²	0,176		< 0,0001
FG-i < 90 ml/min/1,73m ²	< 0,0001	< 0,0001	

FG-i: filtrado glomerular isotópico.

Se ha combinado la clasificación del FG-i basal en tres grupos y la EUA en inferior o superior a 30 mg/24h, para el estudio de supervivencia de la presentación de los episodios renales. Se muestran diferencias significativas de todos los grupos de pacientes comparados con el grupo de pacientes con FG-i $< 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ con EUA $> 30 \text{ mg/24h}$ (Log-Rank, Mantel-Cox, $< 0,0001$, excepto con el grupo de FG-i basal $< 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ con EUA $< 30 \text{ mg/24h}$ (LogRank, (Mantel-Cox) 0,047) (ver Figura 10).

Figura 10. Análisis de supervivencia Kaplan- Meier del riesgo de presentar un episodio renal, según el FG-i basal y la EUA basal combinadas.



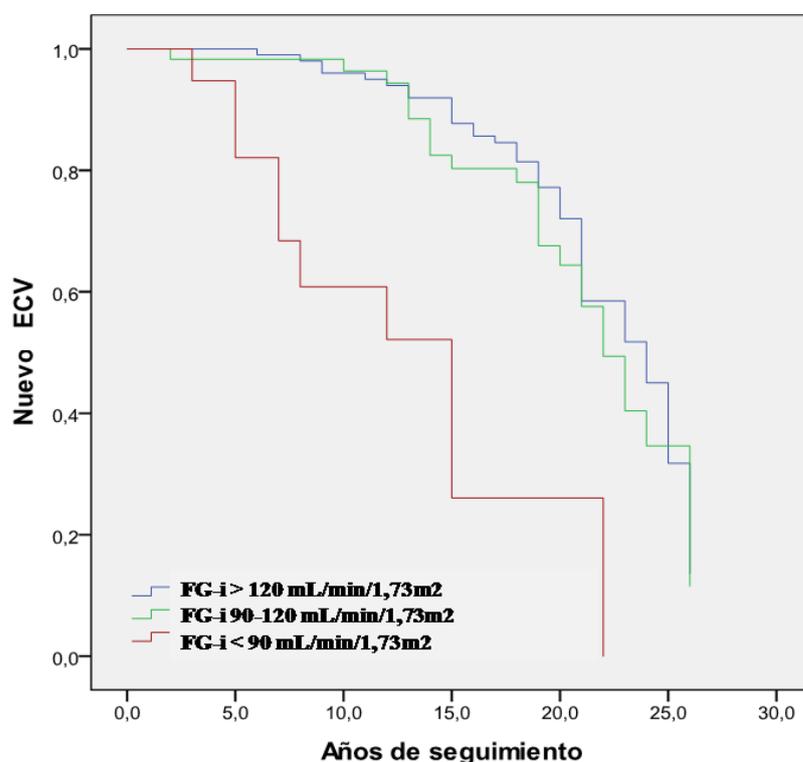
FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina.

Se muestran diferencias significativas de todos los grupos de pacientes comparados con el grupo de pacientes con FG-i $< 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ con EUA $> 30 \text{ mg/24h}$ (Log-Rank, Mantel-Cox, $< 0,0001$, excepto con el grupo de FG-i basal $< 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ con EUA $< 30 \text{ mg/24h}$ (LogRank, (Mantel-Cox) 0,047).

5.4.3. Análisis de supervivencia de presentar un episodio cardiovascular

Cuando se analiza sólo el FG-i basal, se detectan diferencias significativas entre los pacientes con DMT2 sin ECV previos con FG-i inferior a 90 mL/min/1,73m², respecto al resto de grupos (ver Figura 11 y Tabla 14).

Figura 11. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo ECV, según la clasificación del FG-i basal en tres grupos.



ECV: episodios cardiovasculares; FG-i: filtrado glomerular isotópico

Se detectan diferencias significativas entre los pacientes con DMT2 sin ECV previos con FG-i inferior a 90 mL/min/1,73m², respecto al resto de grupos (logRank (Mantel-Cox) <0,0001)

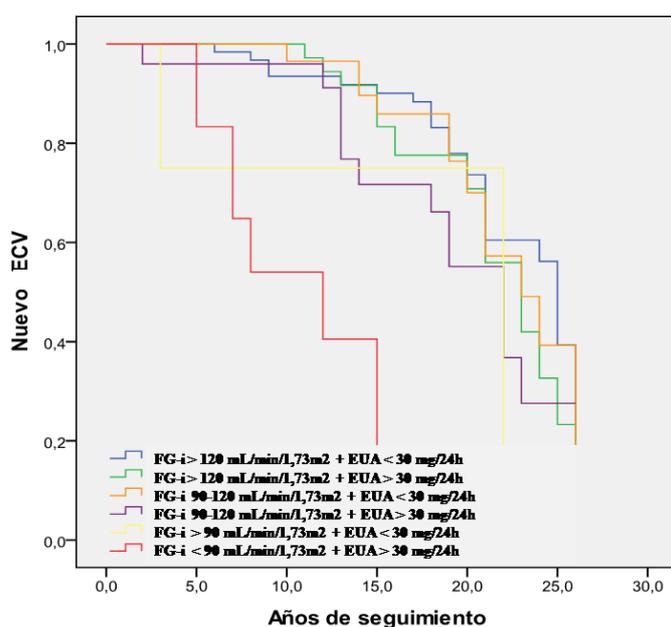
Tabla 14. Los LogRank (Mantel-Cox) de los diferentes grupos según el FG-i basal, para el estudio de nuevos ECV

	FG-i > 120 ml/min/1,73m ²	FG-i 90-120 ml/min/1,73m ²	FG-i < 90 ml/min/1,73m ²
FG-i > 120 ml/min/1,73m ²		0,693	<0,0001
FG-i 90-120 ml/min/1,73m ²	0,405		< 0,0001
FG-i < 90 ml/min/1,73m ²	< 0,0001	< 0,0001	

FG-i: filtrado glomerular isotópico

Se ha combinado la clasificación en tres grupos del FG-i basal y la EUA en inferior o superior a 30 mg/24h, para el estudio de supervivencia de presentar un nuevo ECV. Se muestran diferencias significativas de todos los grupos de pacientes comparados con el grupo de pacientes con FG-i < 90 mL/min/1,73m² con EUA > 30 mg/24h (Log-Rank (Mantel-Cox) < 0,0001, excepto con el grupo de FG-i basal < 90 mL/min/1,73m² con EUA < 30 mg/24h (LogRank (Mantel-Cox) 0,070) (ver Figura 12).

Figura 12. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo ECV, según el FG-i y la EUA basales combinadas.



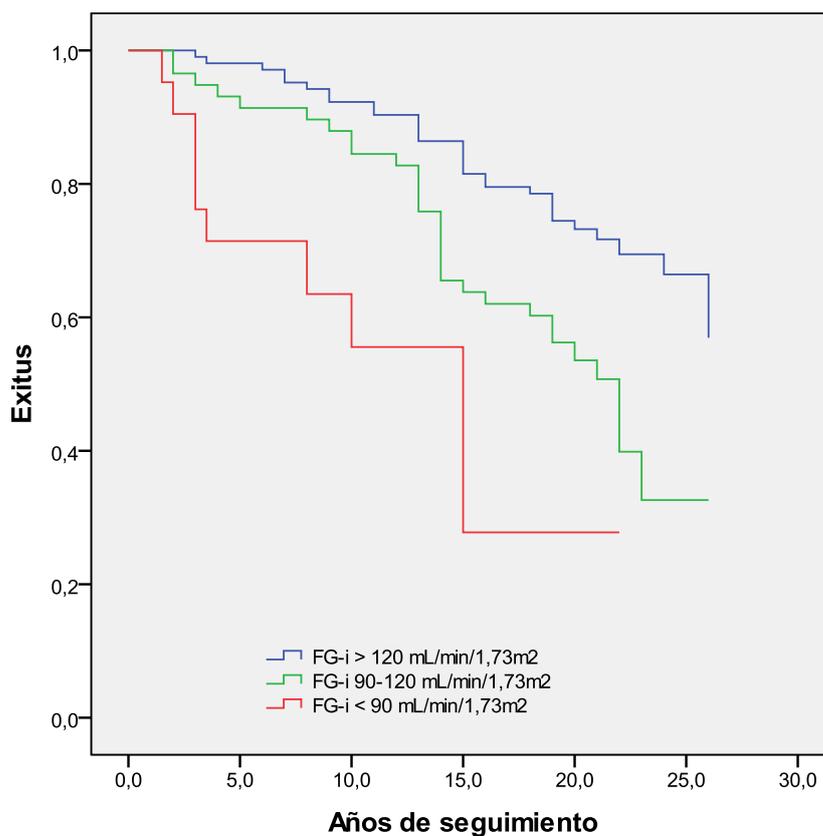
ECV: Episodio cardiovascular; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina

Se muestran diferencias significativas de todos los grupos comparados con el grupo de pacientes con FG-i < 90 mL/min/1,73m² con EUA > 30 mg/24h (Log-Rank (Mantel-Cox) < 0,0001, excepto con el grupo de FG-i basal < 90 mL/min/1,73m² con EUA < 30 mg/24h (LogRank (Mantel-Cox) 0,070)

5.4.4. Análisis de supervivencia de presentar exitus

Por último, el estudio de supervivencia de la mortalidad. En primer lugar según el FG-i basal clasificado en tres grupos, muestra diferencias significativas entre los tres grupos (ver Figura 13 y Tabla 15).

Figura 13. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar la muerte, según la clasificación del FG-i basal en tres grupos.



FG-i: filtrado glomerular isotópico.

Muestra diferencias entre los 3 grupos (LogRank (Mantel-Cox) ver Tabla 15)

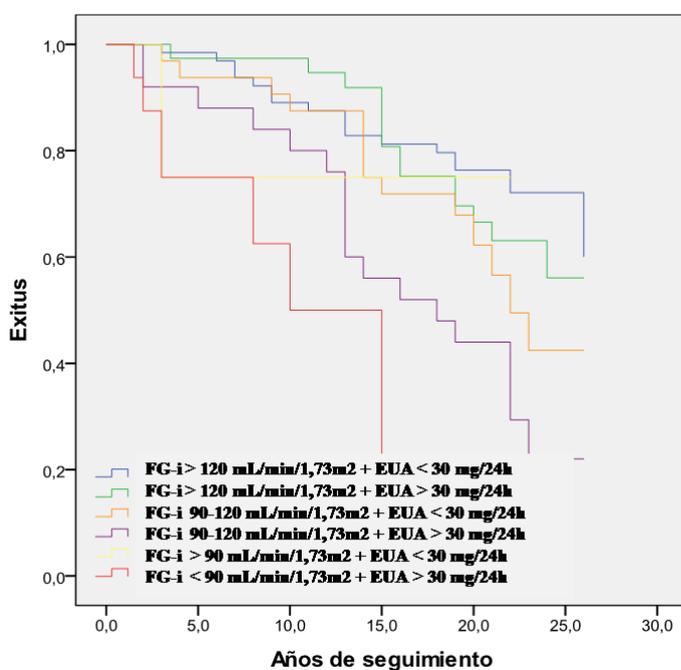
Tabla 15. Los LogRank (Mantel-Cox) de los diferentes grupos según el FG-i basal, para el estudio de la presentación de exitus.

	FG-i > 120 ml/min/1,73m ²	FG-i 90-120 ml/min/1,73m ²	FG-i < 90 ml/min/1,73m ²
FG-i >120 ml/min/1,73m ²		0,001	<0,0001
FG-i 90-120 ml/min/1,73m ²	0,001		0,029
FG-i < 90 ml/min/1,73m ²	< 0,0001	0,029	

FG-i: filtrado glomerular isotópico.

Se ha combinado la clasificación del FG-i basal en tres grupos y la EUA en inferior o superior a 30 mg/24h, para el estudio de supervivencia de la presentación de exitus. Se muestran diferencias significativas de todos los grupos de pacientes comparados con el grupo de pacientes con FG-i < 90 mL/min/1,73m² con EUA > 30 mg/24h (ver Figura 14 y Tabla 16).

Figura 14. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar la muerte, según el FG-i basal y la EUA basal combinadas.



FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina.

Se muestran diferencias de todos los grupos comparados con el grupo de pacientes con FG-i < 90 mL/min/1,73m² con EUA > 30 mg/24h (LogRank (Mantel-Cox) ver Tabla 16)

Tabla 16. Los LogRank (Mantel-Cox) de la combinación de los diferentes grupos según el FG-i basal y la EUA, para el estudio de la presentación de exitus.

	FG-i>120 + EUA<30	FG-i>120 + EUA>30	FG-i 90- 120 + EUA<30	FG-i 90- 120 + EUA>30	FG-i <90 + EUA<30	FG-i < 90 + EUA>30
FG-i >120 + EUA < 30		0,340	0,105	< 0,0001	0,0896	< 0,0001
FG-i >120 + EUA > 30	0,340		0,362	0,007	0,779	< 0,0001
FG-i 90-120 + EUA < 30	0,105	0,362		0,083	0,576	< 0,0001
FG-i 90-120 + EUA > 30	< 0,0001	0,007	0,083		0,295	0,021
FG-i <90 + EUA < 30	0,896	0,779	0,576	0,295		0,079
FG-i <90 + EUA < 30	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,021	0,079	

FG-i: filtrado glomerular isotópico, las unidades utilizadas son mL/min/1,73m²; EUA: excreción urinaria de albúmina, las unidades utilizadas son mg/24h.

5.5. Estudio de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin episodios cardiovasculares previos con filtrado glomerular isotópico basal superior a 90 mL/min/1,73m²

4.5.1. Características basales y finales de los pacientes con filtrado glomerular isotópico basal superior a 90 mL/min/1,73m²

Si analizamos a los pacientes con FG-i superior a 90 mL/min/1,73m², considerando que no presentan alteración de la función renal, se estudian 162 pacientes con DMT2 sin ECV previos y con FG-i basal superior a 90 mL/min/1,73m².

El 58 % de los pacientes son mujeres (94 pacientes). Las características basales que se pueden observar en la tabla 17.

Tabla 17. Características basales de los pacientes con DMT2 sin ECV previos y con FG-i basal superior a 90 mL/min/1,73m².

Edad (años)	52,8 ± 9,2
Años de evolución de la DMT2 basal*	8,0 (3,0-13,0)
Años de evolución de la DMT2 total*	27,0 (22,0-31,3)
Años de seguimiento*	19,5 (15,0-22,0)
PAS (mmHg)	139,5 ± 26,2
PAD (mmHg)	75,5 ± 12,9
IMC (kg/m²)	28,3 ± 5,5
HbA1c (%)	7,2 ± 1,9
Colesterol total (mg/dL)	221,2 ± 50,7
Colesterol HDL (mg/dL)	50,4 ± 19,8
Colesterol LDL (mg/dL)	141,3 ± 42,6
Triglicéridos (mg/dL)	164,7 ± 154,0
Creatinina (mg/dL)	0,93 ± 0,18
FG-i (mL(min/1,73m²))	131,5 ± 26,4
EUA (mg/24h)	138,1 ± 447,7

Media ± DE; *Mediana (Percentil 25-Percentil 75)

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina.

Un 9,3% (15 pacientes) de este subgrupo de pacientes ha presentado un episodio renal, siendo doblar la creatinina un 7,4% (12 pacientes) y requerir TRS un 1,9% (3 pacientes).

Un 46,3% de estos pacientes ha presentado algún nuevo ECV (75 pacientes), distribuyéndose en 34% (55 pacientes) cardiopatía isquémica, 19,8% (32 pacientes) accidente vascular cerebral y por último 9,9% (16 pacientes) episodio de vasculopatía periférica.

Fueron exitus un 38,9% (63 pacientes).

Estos pacientes se han subdividido en dos grupos según el FG-i basal superior a 120 mL/min/1,73m² y entre 90-120 mL/min/1,73m². La comparación de las variables basales ha mostrado que el 39,7% de los pacientes del grupo de FG-i basal entre 90 y 120 mL/min/1,73m² son hombres (23 pacientes) y que en el grupo de FG-i basal superior a 120 mL/min/1,73m² los hombres son un 43,3% (45 pacientes) sin significado estadístico. Se han detectado diferencias

significativas en la edad ($p < 0,0001$) y los años de seguimiento ($p=0,014$) (ver Tabla 18).

Tabla 18. Comparación de las variables basales según el FG-i basal clasificado en dos grupos.

n=162 pacientes	FG-i 90-120 mL/min/1,73m ² (n=58 pacientes)	FG-i > 120 mL/min/1,73m ² (n=104 pacientes)	t-Student p
Edad (años)	57,2 ± 7,8	50,3 ± 9,0	< 0,0001
Años evolución DMT2 basal*	9,0 (5,0-14,0)	7,0 (1,0-12,8,0)	0,094**
Años de seguimiento*	19,0 (13,8-21,3)	20,0 (18,0-22,8)	0,014**
PAS (mmHg)	143,8 ± 28,4	137,1 ± 24,8	0,137
PAD (mmHg)	77,5 ± 13,6	74,4 ± 12,4	0,165
IMC (kg/m ²)	28,2 ± 5,7	28,4 ± 5,4	0,755
HbA1c (%)	7,1 ± 1,7	7,3 ± 1,9	0,641
Colesterol sérico (mg/dL)	225,1 ± 45,1	219,0 ± 53,7	0,445
Colesterol HDL (mg/dL)	51,0 ± 15,8	50,1 ± 21,8	0,764
Colesterol LDL (mg/dL)	140,2 ± 36,3	142,0 ± 45,9	0,799
Triglicéridos (mg/dL)	188,5 ± 144,4	151,4 ± 158,2	0,132
Creatinina (mg/dL)	0,99 ± 0,17	0,90 ± 0,19	0,004
FG-i (ml/min/1,73m ²)	107,1 ± 8,3	145,2 ± 22,9	< 0,0001
EUA (mg/24h)	170,1 ± 578,4	120,3 ± 356,8	0,553

Media ± DE; *Mediana (Percentil 25-Percentil 75); ** U-Mann Whitney

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina; DE: desviación estándar.

En la siguiente tabla podemos ver las comparaciones de los datos finales de estos pacientes, observando que las diferencias significativas se detectan en el FG-i final ($p < 0,0001$) y con una diferencia casi significativa en la HbA1c ($p=0,066$) (ver Tabla 19).

Tabla 19. Comparación de las características en el final del seguimiento entre los dos grupos según el FG-i basal.

n=162 pacientes	FG-i 90-120 mL/min/1,73m ² (n=58 pacientes)	FG-i > 120 mL/min/1,73m ² (n=104 pacientes)	t-Student p
PAS (mmHg)	142,7 ± 21,3	139,5 ± 19,6	0,350
PAD (mmHg)	74,4 ± 10,1	75,0 ± 10,3	0,712
IMC (kg/m ²)	28,8 ± 5,0	29,5 ± 4,9	0,422
HbA1c (%)	7,7 ± 1,5	8,2 ± 1,4	0,066
Colesterol sérico (mg/dL)	175,7 ± 37,7	177,9 ± 36,4	0,716
Colesterol HDL (mg/dL)	48,5 ± 15,8	49,9 ± 15,3	0,593
Colesterol LDL (mg/dL)	109,0 ± 35,6	106,2 ± 30,8	0,619
Triglicéridos (mg/dL)	140,0 ± 64,7	128,3 ± 63,3	0,269
Creatinina (mg/dL)	1,18 ± 0,55	1,08 ± 0,64	0,323
FG-i (ml/min/1,73m ²)	106,1 ± 18,2	133,2 ± 29,6	< 0,0001
EUA (mg/24h)	201,3 ± 428,0	282,3 ± 993,3	0,472

Media ± DE

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina; DE: desviación estándar.

Al analizar los episodios finales, tanto renales, cardiovasculares y de mortalidad, se observan diferencias significativas sólo en la mortalidad (p=0,001) (ver Tabla 20).

Tabla 20. Comparación de los episodios renales, cardiovasculares y mortalidad entre los dos grupos según el FG-i basal.

n= 162 pacientes	FG-i 90-120 mL/min/1,73m ² (n=58 pacientes)	FG-i > 120 mL/min/1,73m ² (n=104 pacientes)	X ² Pearson P
No dobla la creatinina	96 (92,3%)	51 (87,9%)	0,566
Dobla la creatinina	6 (5,8%)	6 (10,3%)	
TRS	2 (1,9%)	1 (1,7%)	
Sin ECV nuevo	33 (56,9%)	54 (51,9%)	0,543
Con ECV nuevo	25 (43,1%)	50 (48,1%)	
Vivo	26 (44,8%)	73 (70,2%)	0,001
Exitus	32 (55,2%)	31 (29,8%)	

n (%)

FG-i: filtrado glomerular isotópico; TRS: tratamiento renal sustitutivo; ECV: episodio cardiovascular.

5.5.2. Riesgo de presentar un episodio renal

El Hazard ratio de presentar un episodio renal se calculó utilizando la suma de los que han doblado la creatinina y los que han requerido TRS, utilizando esta variable como la variable dependiente en el análisis de regresión de Cox. Los factores de riesgo independientes que se incluyeron fueron: EUA por encima de 30 mg / 24 h y años de evolución de la DMT2 basal (ver Tabla 21).

Tabla 21. Hazard ratio de presentar un episodio renal en los pacientes del estudio con DMT2, sin episodios cardiovasculares previos y con FG-i superior a 90 mL/min/1,73m² ^a.

	HR (95% IC)	Valor p
EUA basal > 30 mg/24h	4,003 (1,269-12,631)	0,018
Años de evolución de la DMT2 basal	1,108 (1,033-1,189)	0,004

^aEl Hazard ratio ha sido calculado usando las siguientes variables: la edad, los años de evolución de la DMT2 basal, la presentación de algún nuevo ECV, la PAS, la PAD, el FG-i superior o inferior a 120 mL/min/1.73m² y la EUA superior o inferior a 30 mg/24h (éstas dos últimas variables se han considerado variables categóricas, siendo la categoría de referencia el FG-i > 120 mL/min/1.73m² y la UAE < 30 mg/24h).

Los factores independientes incluidos son la EUA superior a 30 mg/24h y los años de evolución de la DMT2 basal.

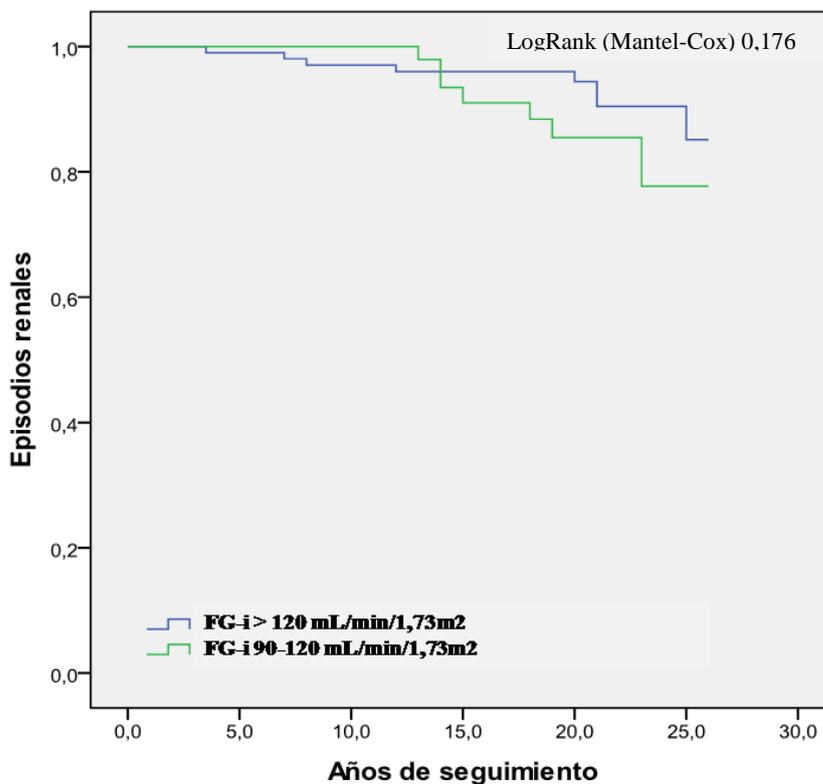
FG-i: filtrado glomerular isotópico; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza; EUA: excreción urinaria de albúmina; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

5.5.3. Análisis de supervivencia de presentar un episodio renal

El análisis de supervivencia para analizar del riesgo de presentar un episodio renal, utilizando la clasificación según el FG-i basal y la EUA mayor de 30 mg / 24h como variables categóricas.

En primer lugar, según el FG-i basal superior o inferior a 120 mL/min/1,73m², No se detectan diferencias entre los dos grupos (LogRank (Mantel-Cox) 0,176) (ver Figura 15).

Figura 15. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un episodio renal, según la clasificación del FG-i basal en superior o inferior a 120 mL/min/1,73m².

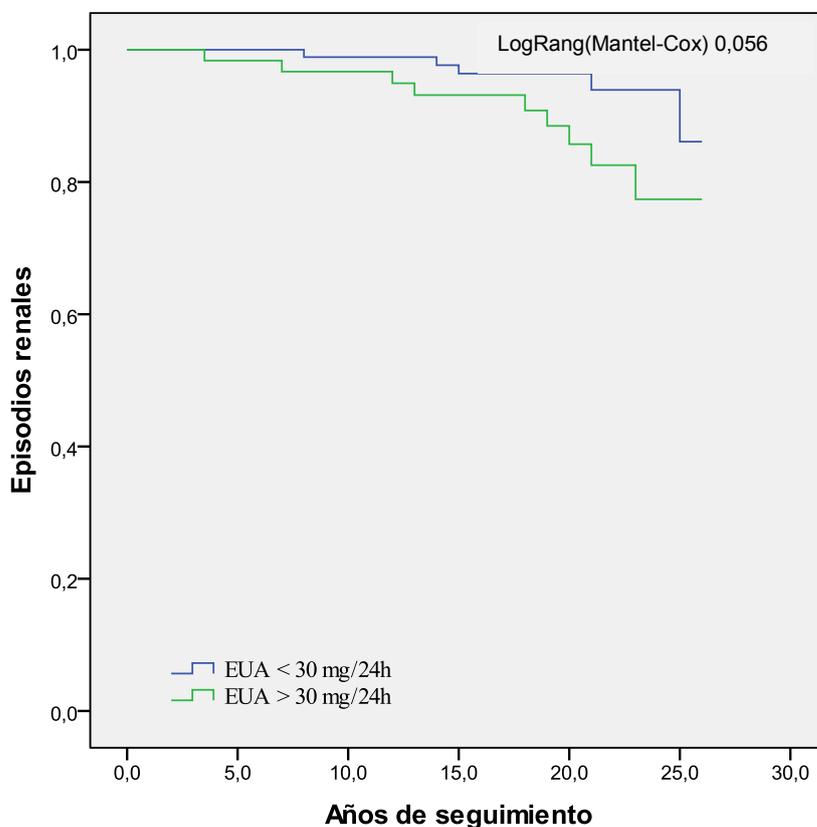


FG-i: filtrado glomerular isotópico

No se han detectado diferencias significativas entre los dos grupos (LogRank (Mantel-Cox) 0,176)

En segundo lugar, según la EUA superior o inferior a 30 mg/24h, se detectan diferencias casi significativas entre los dos grupos (LogRang (Mantel-Cox) 0,056) (ver Figura 16).

Figura 16. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un episodio renal, según la clasificación de la EUA en superior o inferior a 30 mg/24h.

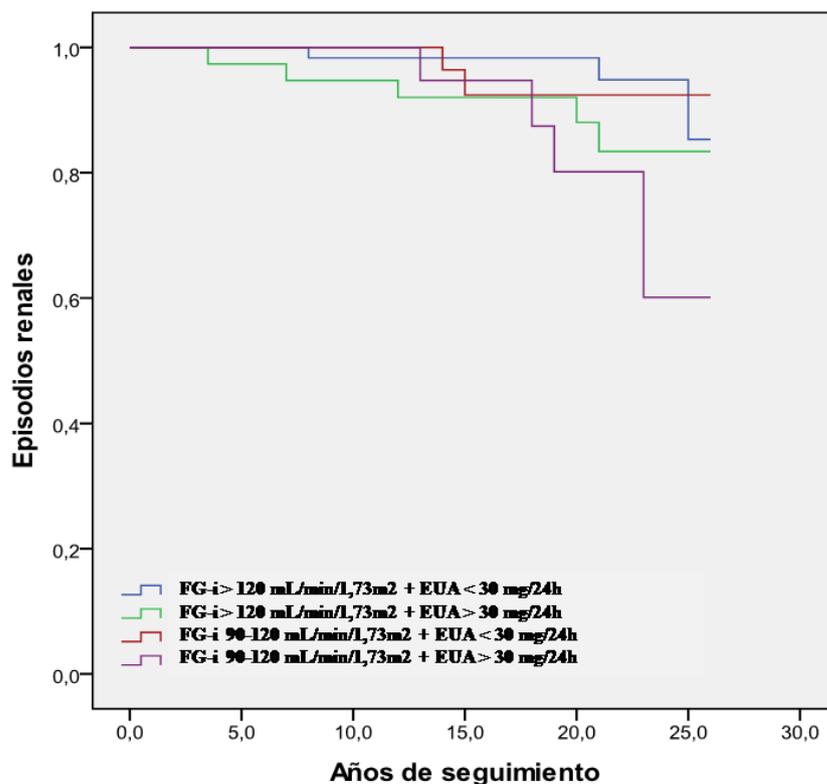


EUA: excreción urinaria de albúmina

Se detectan diferencias casi significativas entre los dos grupos (LogRang (Mantel-Cox) 0,056).)

En tercer lugar, se han comparado los grupos resultantes de la combinación del FG-i basal en dos grupos y la EUA. Sólo se han detectado diferencias significativas entre los pacientes con FG-i basal superior a 120 mL/min/1,73m² con EUA inferior a 30 mg/24h y los pacientes con FG-i basal entre 90 y 120 mL/min/1,73m² con EUA superior a 30 mg/24h (LogRank, Mantel-Cox, =0,024), mientras que en el resto de comparaciones no se detectan diferencias significativas (ver Figura 17).

Figura 17. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un episodio renal, según la combinación de FG-i basal y EUA.



FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina

Se han detectado diferencias entre los pacientes con FG-i basal > 120 mL/min/1,73m² con EUA < 30 mg/24h y los que tenían el FG-i basal 90-120 mL/min/1,73m² con EUA > 30 mg/24h (LogRank (Mantel-Cox) 0,024)

5.5.4. Riesgo de presentar algún nuevo episodio cardiovascular

Se ha estudiado la presentación de nuevos ECV, en primer lugar a través del Hazard ratio. Los factores de riesgo independientes que se incluyeron fueron: la edad y el IMC (ver Tabla 22).

Tabla 22. Hazard ratio de presentar un nuevo ECV en los pacientes del estudio con DMT2, sin ECV previos y con FG-i superior a 90 mL/min/1,73m² ^a.

	HR (95% IC)	Valor p
Edad (años)	1,049 (1,018-1,081)	0,002
IMC (kg/m ²)	1,043 (1,003-1,085)	0,035

^aEl Hazard ratio ha sido calculado usando las siguientes variables: la edad, la PAS, la PAD, el IMC, el colesterol LDL, el FG-i superior o inferior a 120 mL/min/1.73m² y la EUA superior o inferior a 30 mg/24h (éstas dos últimas variables se han considerado variables categóricas, siendo la categoría de referencia el FG-i > 120 mL/min/1.73m² y la UAE < 30 mg/24h).

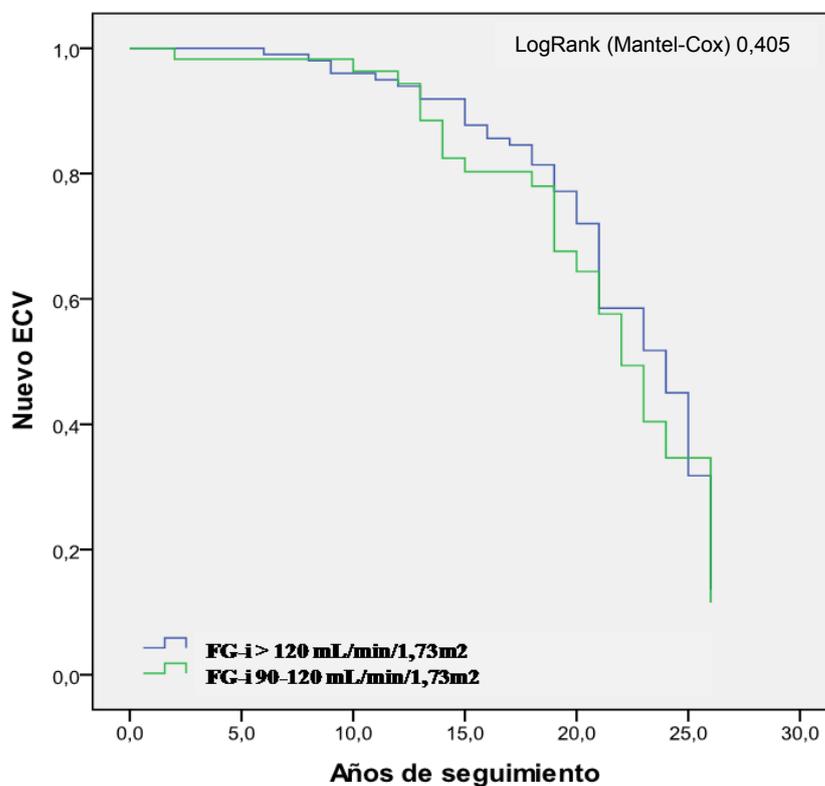
Los factores independientes incluidos son la edad y el IMC.

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; FG-i: filtrado glomerular isotópico; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; LDL: lipoproteína de baja densidad; EUA: excreción urinaria de albúmina.

5.5.3. Análisis de supervivencia de presentar un nuevo episodio cardiovascular

El análisis de supervivencia para analizar del riesgo de presentar un nuevo ECV, utilizando la clasificación según el FG-i basal y la EUA como variables categóricas, se ha realizado en tres pasos: el primero según el FG-i basal superior o inferior a 120 mL/min/1,73m², sin detectar diferencias entre los dos grupos (LogRank, Mantel-Cox, =0,405) (ver Figura 18).

Figura 18. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un episodio renal, según la clasificación en FG-i basal superior o inferior a 120 mL/min/1,73m².

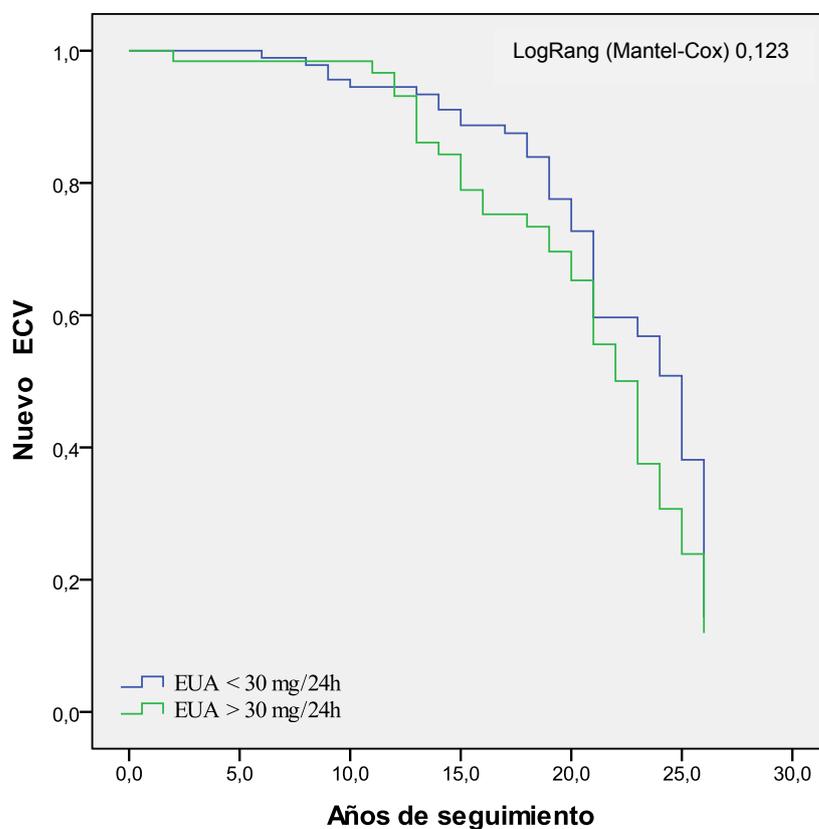


ECV: episodio cardiovascular; FG-i: filtrado glomerular isotópico.

No se detectan diferencias entre los dos grupos (LogRank (Mantel-Cox) 0,405)

En segundo lugar, según la EUA superior o inferior a 30 mg/24h, no se han detectado diferencias entre los dos grupos (LogRang, Mantel-Cox, =0,123) (ver Figura 19).

Figura 19. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo ECV, según la clasificación de la EUA en superior o inferior a 30 mg/24h.

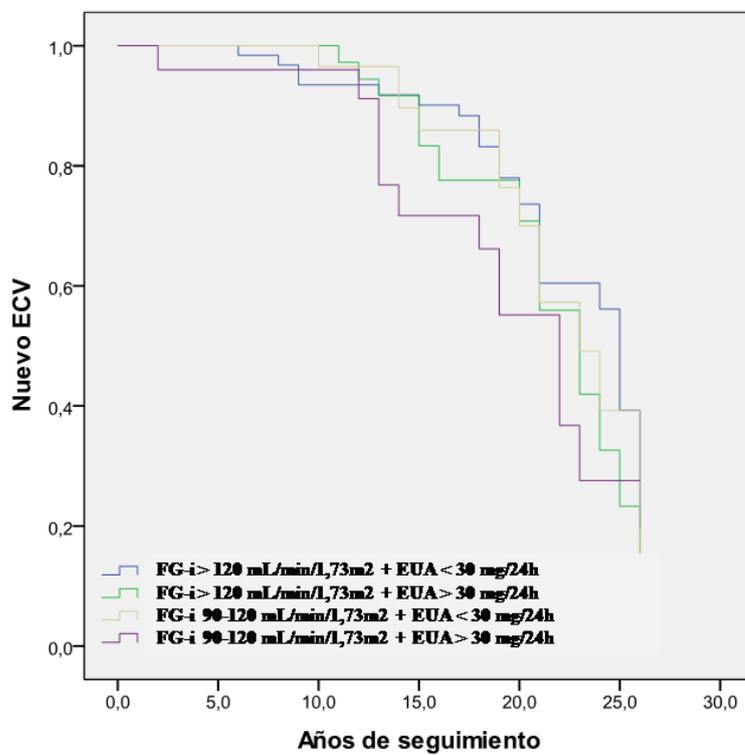


ECV: episodio cardiovascular; EUA: excreción urinaria de albúmina

No se detectan diferencias entre los dos grupos (LogRang (Mantel-Cox) 0,123)

En tercer lugar, se han comparado los grupos realizados de la combinación del FG-i basal en dos grupos y la EUA, sin hallar ninguna diferencia significativa (ver Figura 20).

Figura 20. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo ECV, según la combinación de FG-i basal y EUA.



ECV: episodio cardiovascular; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina

Sin detectar ninguna diferencia significativa.

5.5.2. Riesgo de presentar exitus

Se ha estudiado la presentación de exitus, en primer lugar a través del Hazard ratio de presentar la muerte, utilizando esta misma variable como variable dependiente en el análisis de regresión de Cox. Los factores de riesgo independientes que se incluyeron fueron: la edad y los triglicéridos (ver Tabla 23).

Tabla 23. Hazard ratio de presentar el exitus en los pacientes del estudio con DMT2, sin ECV previos y con FG-i superior a 90 mL/min/1,73m²^a.

	HR (95% IC)	Valor p
Edad (años)	1,113 (1,088-1,179)	<0,0001
Triglicéridos (mg/dL)	1,001 (1,000-1,002)	0,004

^aEl Hazard ratio ha sido calculado usando las siguientes variables: la edad, los años de evolución de la DMT2 basal, los nuevos ECV; la PAS, la PAD, el IMC, el colesterol total, los triglicéridos, el FG-i superior o inferior a 120 mL/min/1.73m² y la EUA superior o inferior a 30 mg/24h (éstas dos últimas variables se han considerado variables categóricas, siendo la categoría de referencia el FG-i > 120 mL/min/1.73m² y la UAE < 30 mg/24h).

Los factores independientes incluidos son la edad y los triglicéridos.

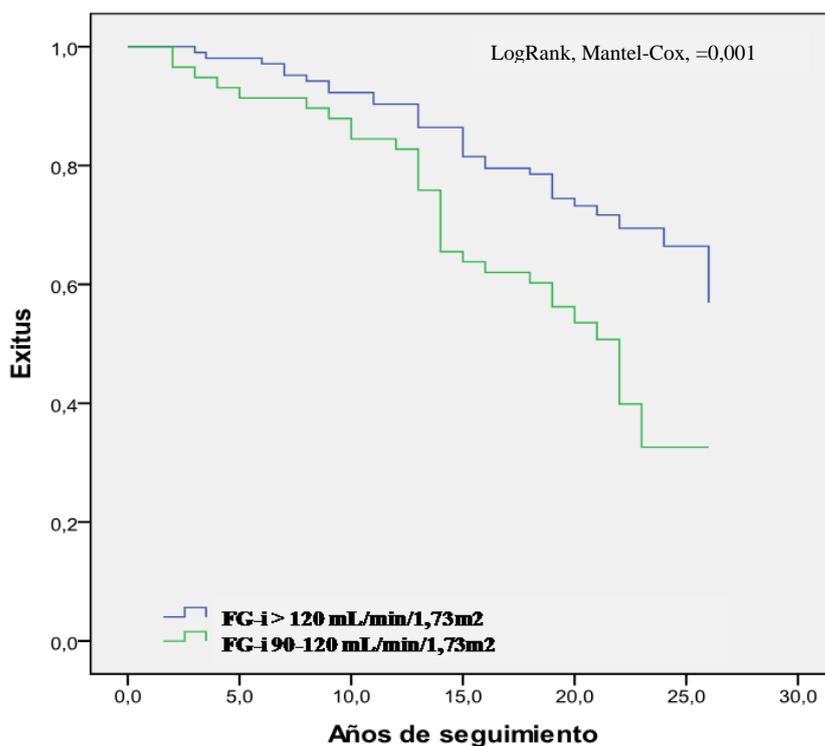
DMT2: diabetes mellitus tipo 2; FG-i: filtrado glomerular isotópico; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; EUA: excreción urinaria de albúmina.

5.5.3. Análisis de supervivencia de presentar exitus

El análisis de supervivencia para la presentación de exitus, utilizando la clasificación según el FG-i basal y la EUA mayor de 30 mg / 24 como variables categóricas.

Primero, según el FG-i basal superior o inferior a 120 mL/min/1,73m², se detectan diferencias entre los dos grupos (LogRank, Mantel-Cox, =0,001) (ver Figura 21).

Figura 21. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar exitus, según la clasificación en FG-i basal superior o inferior a 120 mL/min/1,73m².

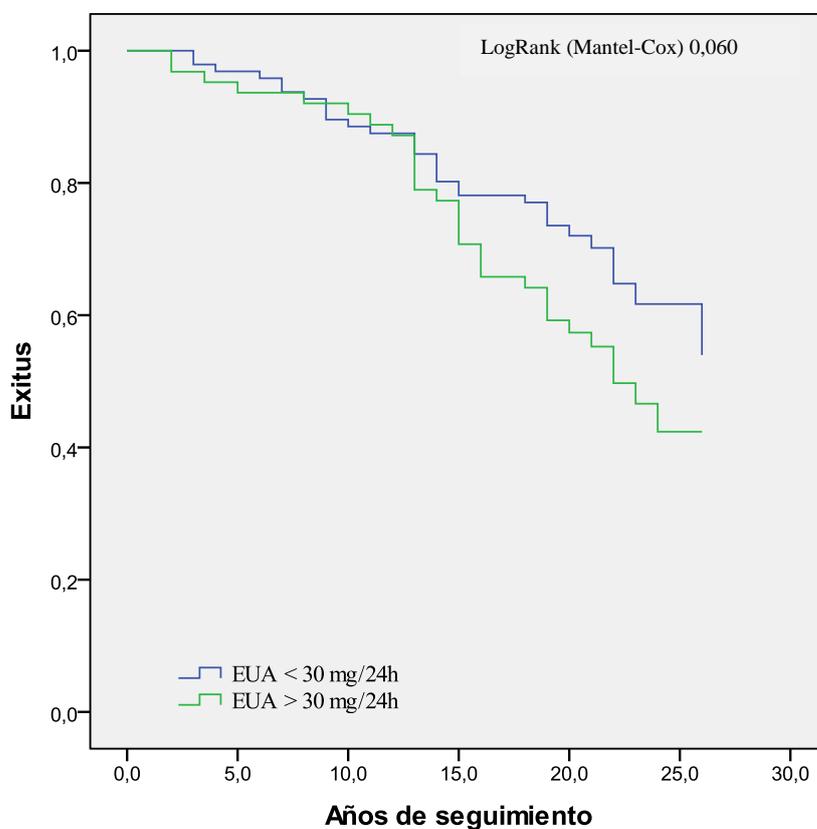


FG-i: filtrado glomerular isotópico

Se detectan diferencias entre los dos grupos (LogRank, Mantel-Cox, =0,001).

En segundo lugar, según la EUA superior o inferior a 30 mg/24h, se muestran diferencias casi significativas entre los dos grupos (LogRank (Mantel-Cox) 0,060) (ver Figura 22).

Figura 22. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar el exitus, según la clasificación de la EUA en superior o inferior a 30 mg/24h.

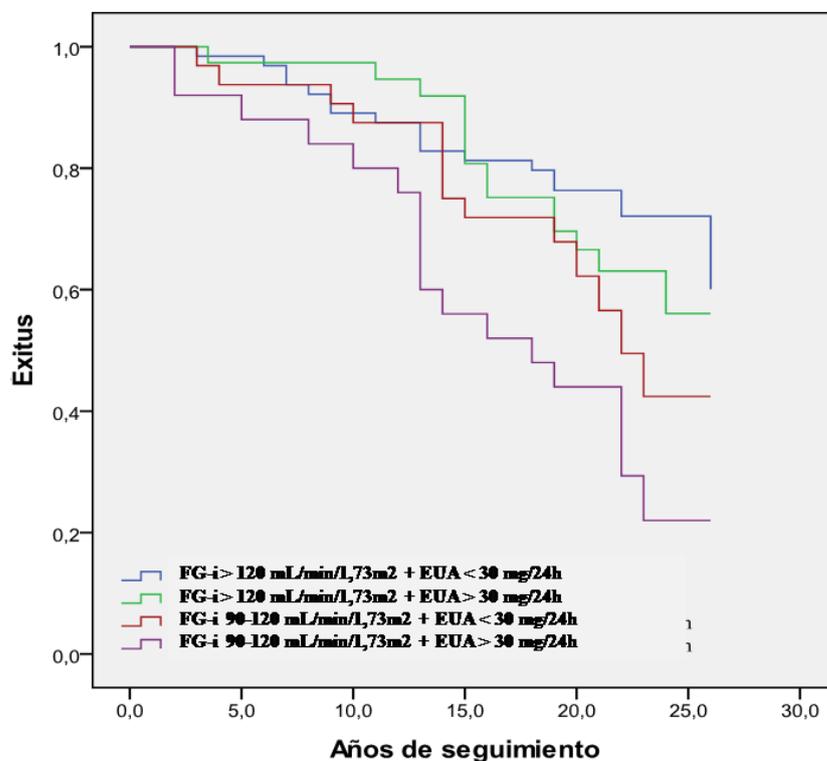


EUA: excreción urinaria de albúmina

Se detectan diferencias casi significativas entre los dos grupos (LogRank (Mantel-Cox) 0,060)

En tercer lugar, se han comparado los grupos resultantes de la combinación del FG-i basal en dos grupos y la EUA. Se detectan diferencias entre todos los grupos con los pacientes con FG-i basal entre 90 y 120 mL/min/1,73m² con EUA superior a 30 mg/24h (ver Figura 23 y Tabla 24).

Figura 23. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un exitus, según la combinación de FG-i basal y EUA.



ECV: episodio cardiovascular; FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina

Se detectan diferencias entre todos los grupos con los pacientes con FG-i basal 90-120 mL/min/1,73m² con EUA > 30 mg/24h (LogRank (Mantel-Cox) ver Tabla 24).

Tabla 24. Los LogRank (Mantel-Cox) de la combinación de los diferentes grupos según el FG-i basal y la EUA, para el estudio de la presentación de exitus.

	FG-i >120 ml/min/1,73m ² + EUA < 30 mg/24h	FG-i >120 ml/min/1,73m ² + EUA > 30 mg/24h	FG-i 90-120 ml/min/1,73m ² + EUA < 30 mg/24h	FG-i 90-120 ml/min/1,73m ² + EUA > 30 mg/24h
FG-i >120 ml/min/1,73m ² + EUA < 30 mg/24h		0,340	0,105	< 0,0001
FG-i >120 ml/min/1,73m ² + EUA > 30 mg/24h	0,340		0,362	0,007

FG-i 90-20 ml/min/1,73m² + EUA < 30 mg/24h	0,105	0,362	0,083
FG-i 90-120 ml/min/1,73m² + EUA > 30 mg/24h	< 0,0001	0,007	0,083

FG-i: filtrado glomerular isotópico; EUA: excreción urinaria de albúmina

6. DISCUSIÓN

6.1. Estudio de la presentación de episodios renales

El presente estudio muestra que los pacientes con DMT2 con EUA sin ECV previos que inician tratamiento intensivo de los factores de riesgo renal y cardiovascular a largo plazo, presentan un bajo porcentaje de episodios renales (14,4%), inferior al encontrado en otros estudios [96]. Otros autores observaron que los factores de riesgo independientes para la ND incluyen el FG, la EUA y los años de evolución de la DMT2 previa al tratamiento [97]. Nuestros resultados sugieren que, aunque se debe tener en cuenta el FG y la EUA en la definición y clasificación de la ND [98], los años de evolución de la DMT2 también deben ser considerados a la hora de decidir el momento de iniciar el tratamiento con bloqueadores del SRAA y otros tratamiento para control de los factores de riesgo renal y cardiovascular.

El bloqueo del SRAA ha demostrado una reducción de la EUA y preservación de la función renal tanto en estudios clínicos como en estudios experimentales. Estos medicamentos actúan normalizando de forma temprana la morfología de los podocitos, al mismo tiempo que producen un efecto antiproteinúrico [99]. Además, el control de la PA mejora la evolución renal, debido a que los bloqueadores del SRAA inducen cambios hemodinámicos intraglomerulares y en consecuencia una disminución de la EUA [100]. De hecho, un subgrupo de pacientes con PA no controlada del UKPDS mostró que sólo el 29% de los pacientes sometidos a un control metabólico intensivo logró una reducción en la EUA a menos de 50 mg/L, mientras que aquellos con albuminuria mayor de 300 mg/L o con insuficiencia renal no lograron tales reducciones [52]. Así, en nuestro estudio, todos los pacientes fueron tratados con bloqueadores del SRAA y la PA deseada fue 140/90 mmHg [94, 101]. Se detectó la PAS como un factor independiente en la evolución de la función renal. Así el tratamiento intensivo y precoz del control de la PA con bloqueadores del SRAA debe ser un objetivo en los pacientes con ND emergente, para poder frenar el deterioro de la función renal.

En este estudio, la medida del FG se ha realizado con determinaciones isotópicas con ¹²⁵I-iotalamato, porque se sabe que las ecuaciones utilizadas para predecir la función renal subestiman el FG en los pacientes con DMT2 con función renal normal [9, 102]. Como se puede apreciar en la tabla 2, el resultado

del FG-i basal antes del inicio del tratamiento intensivo es un factor determinante en la predicción de la evolución de la función renal posterior. En nuestro estudio, hallamos un alto porcentaje de pacientes con HFG al inicio del tratamiento intensivo, y se sabe que esto aumenta el riesgo de albuminuria y la progresión de la ND en pacientes con DMT1 [5]. Schmieder et al. encontraron una asociación entre la HFG y el daño renal temprano en personas con hipertensión esencial [103, 104]. En contraste, en nuestro estudio los pacientes con HFG sometidos a tratamiento intensivo mantienen la función renal estable durante al menos 18 años. De modo similar también lo muestra Okada et al., el tratamiento temprano de la hiperglucemia y la hipertensión arterial en pacientes con HFG previno la progresión a ERC [105]. En el presente trabajo, los pacientes con HFG tuvieron una menor incidencia de episodios renales, independientemente del nivel de la EUA. Sin embargo, los pacientes que no tenían HFG y que tenían una UAE > 30 mg / 24 h presentaron una mayor incidencia de episodios renales (Figura 2). Cabe destacar que los pacientes tenían muy buen control de la PA, de la glucemia y del perfil lipídico. La diferencia en la presentación de episodios renales se puede relacionar con un mayor retraso en el tratamiento intensivo después del diagnóstico de la DMT2, por lo que los pacientes sin HFG y UAE mayor de 30 mg / 24h habrían pasado la etapa de HFG antes de comenzar el tratamiento intensivo.

Por otro lado, la EUA es una señal temprana de la ND y un predictor principal de la progresión y la velocidad del daño renal [52, 106, 107]. Como tal, una EUA elevada predice un mayor daño renal, y, como consecuencia, una disminución más rápida de la función renal. Así, en el análisis post-hoc del ensayo RENAAL, se observó que la proteinuria es un factor de riesgo independiente para la duplicación de la creatinina o el desarrollo de la ERC avanzada [108].

Los estudios también han demostrado que la pendiente de la disminución del FG se asocia con múltiples factores, tales como la albuminuria, la PA, HbA1c \geq 7%, duración de la diabetes, la obesidad y el tratamiento intensivo [41, 108, 109]. En nuestro estudio, no hubo diferencias significativas entre las pendientes del FG-i de los pacientes que habían duplicado la creatinina y aquellos que requirieron TRS, pero hay que subrayar que existió una diferencia de ambas pendientes de más 5 mL/min/1,73m²/año, que tal como se ha descrito en las

guías K/DOQI, el intervalo hasta la insuficiencia renal se ha descrito como la disminución de ≥ 4 mL/min/1,73m² aproximadamente 10 años [110]. Este hecho nos justifica que los pacientes que han presentado una disminución más rápida del FG-i son los que han requerido TRS. También hemos observado que los pacientes con función renal estable tuvieron una progresión del FG-i 50% más lento que los que tenían un evento renal.

6.2. Estudio de la presentación de nuevos episodios cardiovasculares

Existe una estrecha relación entre la diabetes y la enfermedad cardiovascular. La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad en la población diabética [111]. Los pacientes con diabetes, en comparación con la población sin diabetes, presentan un mayor riesgo de presentar ECV [112], Además, la ND incrementa el riesgo de presentar ECV [113, 114].

En nuestros pacientes con DMT2 con ND y sin ECV previos, la presentación de nuevos ECV alcanzó a algo menos de la mitad (47,7%) de ellos.

Los pacientes que han tenido algún nuevo ECV, ya presentaban al inicio del estudio factores de riesgo cardiovasculares, como aumento de peso, aunque sin detectar que fueran obesos, la PAS más elevada y el perfil lipídico peor, con niveles elevados de colesterol total y de colesterol LDL, en comparación con la muestra que de los no han presentado nuevos ECV. Es sabido que entre los factores de riesgo cardiovascular se encuentra la obesidad, la hipertensión y la dislipidemia, que además son comunes en los pacientes con diabetes, particularmente aquellos con DMT2.

El presentar hipertensión arterial, es muy común entre los pacientes con DMT1 y DMT2, con tasas de prevalencia del 30% y 60%, respectivamente [111]. Ésta produce un aumento de la presión de filtración y a menudo conduce a la microalbuminuria con una activación compensatoria del SRAA, que a su vez produce una activación crónica del SRAA que hace progresar la hipertensión. Si no se trata, la ND puede progresar a un síndrome nefrótico, que se caracteriza por proteinuria, un estado de hipercoagulabilidad (debido a la

pérdida de ATIII) e hiperlipidemia, que puede contribuir al aumento del riesgo de ECV que se observa en los pacientes diabéticos con disfunción renal [115, 116]. Pero, como podemos observar en nuestros resultados, los pacientes presentan un buen control tensional.

Por otro lado, los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de desarrollar dislipemia [117]. La hiperglucemia también puede influir negativamente en las lipoproteínas (particularmente LDL y VLDL) mediante el aumento de la glicosilación y la oxidación, la disminución de la distensibilidad vascular y la facilitación del desarrollo agresivo de la aterosclerosis [118]. Este hallazgo, lo detectamos en nuestro estudio, al constatar que los pacientes que no desarrollaron nuevos ECV tenían un óptimo control lipídico.

Además, en nuestro análisis, los factores de riesgo independientes para la presentación de nuevos ECV han sido la edad, la EUA superior a 30 mg/24h y la PAS. Varios estudios han demostrado que incrementos en la EUA [119-122] y la reducción del FG [114, 123, 124] están asociados a factores de riesgo cardiovascular y son predictores de presentar ECV en pacientes diabéticos.

Por otro lado, el ser HFG con cualquier nivel de EUA o tener EUA inferior a 30 mg/24h se asocia a menor presentación de nuevos ECV. Aunque, Pruijim et al. encuentran la HFG como factor independiente de la presentación de enfermedad coronaria, en mujeres [125]. Además, otro estudio describe que la reducción del FG se asocia con un aumento del riesgo de presentar enfermedad coronaria y ictus, tanto en afroamericanos como en la población blanca con DMT2 [126].

Cabe destacar que en nuestro estudio no se ha podido detectar que el tratamiento precoz modifique la presentación futura de nuevos ECV, al no tener un grupo control del tratamiento intensivo. Sin embargo hay múltiples estudios que han investigado el efecto del tratamiento intensivo en los pacientes diabéticos y sus efectos cardiovasculares. El estudio UKPDS fue uno de los primeros multicéntricos. Los pacientes fueron asignados al azar al tratamiento intensivo o convencional, y fueron seguidos durante 10 años. El grupo de tratamiento intensivo presentó una reducción del 25% en la enfermedad microvascular (principalmente a través de disminución de la retinopatía).

Además, el grupo de terapia intensiva tendió hacia una disminución de la enfermedad macrovascular, aunque no fue estadísticamente significativa [127]. Por otro lado, el estudio ADVANCE, también compara el tratamiento intensivo con el convencional en pacientes seguidos durante 5 años. El grupo de terapia intensiva experimentó una reducción del 23% en los eventos microvasculares (principalmente nefropatía). Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos en la presentación de infarto de miocardio o mortalidad por cualquier causa. En cambio, el grupo con terapia intensiva había aumentado la tasa de hospitalización por hipoglucemia severa [44].

El estudio ACCORD se llevó a cabo simultáneamente con el ensayo ADVANCE y se centró principalmente en si el control intensivo de la glucemia reducía el riesgo de ECV. Mostró que el tratamiento intensivo presentaba tasas más bajas de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte cardiovascular, que el control glucémico estándar. Los sujetos fueron seguidos durante una media de 3,4 años, pero hubo que parar el estudio antes de tiempo porque el grupo de tratamiento intensivo había aumentado las tasas de mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular [128].

5.3. Estudio de la mortalidad

Las tasas de mortalidad por ECV en los Estados Unidos son 1,7 veces más altas entre los adultos (> 18 años) con diabetes que aquellos sin diabetes diagnosticada, en gran parte debido a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y de infarto de miocardio [129]. Este aumento del riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos se encuentra tanto en hombres como en mujeres.

La frecuencia de exitus presentado en los pacientes con DMT2 con EUA y sin ECV previos, de nuestro estudio, ha sido del 45,9%.

Cabe destacar que los pacientes que han muerto son mayores en edad, con una diferencia de unos 8 años, se les ha seguido durante menos tiempo, presentan una PAS y PAD basal mayor, un IMC mayor, y un perfil lipídico peor

(los niveles triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL eran mayores). Además de presentar un menor FG-i basal.

Los factores independientes de la presentación de exitus han sido la edad, la EUA superior a 30 mg/24h y los triglicéridos basales. Como otros estudios ya describen, el control glucémico, de la PA y del perfil lipídico en los pacientes con ND sin albuminuria presentan una menor frecuencia de ECV [130, 131]. Además, la progresión del deterioro de la función renal y la frecuencia de muerte es menor en los pacientes con normoalbuminuria comparados con los que presenta bajo FG.

Así mismo, en nuestro estudio también hemos mostrado que los pacientes HFG con cualquier EUA y los que presentan EUA inferior a 30 mg/24h presentan menos casos de exitus, igual como se ha observado en la presentación de nuevos ECV. Como ya está descrito en varios estudios [27], la disminución del FG incrementa el riesgo de mortalidad por cualquier causa, y la asociación de la albuminuria con el descenso del FG tiene un efecto multiplicador [132-134].

5.4. Estudio de la población según el filtrado glomerular isotópico basal

En nuestro estudio, los pacientes con menor FG-i basal presentan mayor edad, más años de evolución de la DMT2 basal antes del inicio del tratamiento intensivo y con una menor cantidad de años de seguimiento. Además, de una PAS y PAD mayores, niveles más elevados de la EUA y del colesterol sérico total.

El FG bajo es bien conocido como factor de riesgo de todas las causas de muerte, de ECV y de muerte cardiovascular [122, 135, 136]. En este sentido, nuestros pacientes con FG-i basal inferior a $90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ con EUA superior a 30 mg/24h presentan mayor número de episodios renales, nuevos ECV y mayor incidencia de exitus. Pero, hay estudios que relacionan en forma de U el FG con los ECV y la mortalidad de cualquier causa [136], sobre todo si se asocia a proteinuria [137]. Aunque, hay pocos estudios en pacientes sin

afectación de la función renal, en un estudio de Choi et al., se detecta que en población sana de mediana edad los pacientes HFG presentaban mayor calcificación coronaria [138]. Sin embargo, en nuestro estudio no se detectan diferencias entre los pacientes con FG-i basal superior a $90 \text{ mL/min/1,73m}^2$, tanto en la presentación de episodios renales como de nuevos ECV.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, que son:

La primera, no disponer de un grupo control, al que no se hubiera aplicado el tratamiento intensivo. Sin embargo esto sería difícil de justificar éticamente, tratándose de un seguimiento a tan largo plazo.

La segunda: se trata de un estudio unicéntrico.

La tercera: el 'tratamiento intensivo' se definió de acuerdo con las directrices de la ADA aprobadas en cada período de tiempo durante el seguimiento, y éstas han sido cambiantes a lo largo del tiempo que se han seguido a los pacientes.

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones finales del estudio se realizaron en base a pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con nefropatía diabética y sin episodios cardiovasculares previos, que se les inició el tratamiento intensivo para factores de riesgo renal y cardiovascular entre 4 y 14 años del diagnóstico de la diabetes. Seguidamente se exponen:

1. Los pacientes con hiperfiltración glomerular, con filtrado glomerular superior a $120 \text{ mL/min/1,73m}^2$, en tratamiento intensivo tienen una evolución de la función renal más lenta o la mantienen durante el largo seguimiento.
2. La excreción urinaria de albúmina no tiene un papel importante en la evolución de la función renal en los pacientes con hiperfiltración glomerular.
3. En los pacientes con filtrado glomerular isotópico inferior a $120 \text{ mL/min/1,73m}^2$, la excreción urinaria de albúmina es determinante en la evolución de la función renal a largo plazo.
4. En los pacientes con normofiltración, filtrado glomerular entre 120 y $90 \text{ mL/min/1,73m}^2$, la presencia de excreción urinaria de albúmina sólo supone un incremento de la tendencia a presentar más episodios renales en comparación con los pacientes con hiperfiltración glomerular.
5. Los factores independientes del empeoramiento de la función renal son los años de evolución de la Diabetes Mellitus tipo 2 antes del inicio del tratamiento intensivo. Así como también, el filtrado glomerular isotópico inferior a $120 \text{ mL/min/1,73m}^2$, la excreción urinaria de albúmina superior a 30 mg/24h y la presión arterial sistólica.

6. Los pacientes con hiperfiltración glomerular presentan un menor número de episodios cardiovasculares y de exitus a lo largo del tiempo, siendo más evidente alrededor de los 15 años de seguimiento.
7. En la presentación de nuevos episodios cardiovasculares y de exitus, la excreción urinaria de albúmina superior a 30 mg/24h, es determinante en los pacientes con filtrado glomerular isotópico inferior a 120 mL/min/1,73^{m2}.
8. La edad, la excreción urinaria de albúmina superior a 30 mg/24h y la presión arterial sistólica son los factores independientes de la presentación de nuevos episodios cardiovasculares.
9. La edad del paciente, la presión arterial, la obesidad y el perfil lipídico, sobre todo los triglicéridos, son factores independientes de exitus.
10. Aunque la nefropatía diabética se asocia con factores de riesgo clásicos como la hipertensión y la excreción urinaria de albúmina, el inicio temprano del tratamiento intensivo se correlacionó con la más lenta disminución de la función renal, aunque no con la presentación de nuevos episodios cardiovasculares ni la mortalidad.

En resumen, de acuerdo con nuestro estudio, los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con nefropatía diabética, sin episodios cardiovasculares previos y con hiperfiltración glomerular al inicio del estudio, tratados de forma intensiva todos los factores de riesgo cardiovasculares y renales, mostraron una evolución más lenta o estable de la función renal, una menor presentación de episodios cardiovasculares y de exitus, que los pacientes con filtrado glomerular isotópico inferior a 120 mL/min/1,73m², en más de 20 años de

seguimiento y coincidiendo con la temprana iniciación de un tratamiento intensivo.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Guilbert, J.J., *The World Health Report 2006: working together for health*. Educ Health (Abingdon) , 2006. **19**(3) : p. 385-7.
2. Ritz, E., *Nephropathy in type 2 diabetes*. J Intern Med, 1999. **245**(2) : p. 111-26.
3. Ritz, E. and M. Schomig, *The diabetic patient with renal failure*. Nefrologia, 2000. **20 Suppl 3**: p. 16-24.
4. Mogensen, C.E., *Glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term and long-term juvenile diabetes mellitus*. Scand J Clin Lab Invest, 1971. **28**(1) : p. 91-100.
5. Magee, G.M., et al., *Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis*. Diabetologia, 2009. **52**(4) : p. 691-7.
6. Zatz, R., et al., *Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension*. J Clin Invest, 1986. **77**(6) : p. 1925-30.
7. Yip, J.W., et al., *Glomerular hyperfiltration in the prediction of nephropathy in IDDM: a 10-year follow-up study*. Diabetes, 1996. **45**(12) : p. 1729-33.

8. Silveiro, S.P., et al., *Five-year prospective study of glomerular filtration rate and albumin excretion rate in normofiltering and hyperfiltering normoalbuminuric NIDDM patients*. *Diabetes Care*, 1996. **19**(2) : p. 171-4.
9. Fontseré, N., et al., *Are prediction equations for glomerular filtration rate useful for the long-term monitoring of type 2 diabetic patients?* *Nephrol Dial Transplant*, 2006. **21**(8) : p. 2152-8.
10. Andersen, S., J. Brochner-Mortensen, and H.H. Parving, *Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria*. *Diabetes Care*, 2003. **26**(12) : p. 3296-302.
11. Moriya, T., et al., *Glomerular hyperfiltration and increased glomerular filtration surface are associated with renal function decline in normo- and microalbuminuric type 2 diabetes*. *Kidney Int.* **81**(5) : p. 486-93.
12. Chaiken, R.L., et al., *Hyperfiltration in African-American patients with type 2 diabetes. Cross-sectional and longitudinal data*. *Diabetes Care*, 1998. **21**(12) : p. 2129-34.
13. Nelson, R.G., et al., *Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Diabetic*

- Renal Disease Study Group.* N Engl J Med, 1996. **335**(22) : p. 1636-42.
14. Cherney, D.Z., J.W. Scholey, and J.A. Miller, *Insights into the regulation of renal hemodynamic function in diabetic mellitus.* Curr Diabetes Rev, 2008. **4**(4) : p. 280-90.
15. Ruggenenti, P., et al., *Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial.* J Hypertens. **29**(2) : p. 207-16.
16. Ruggenenti, P., et al., *Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial.* Hypertension. **58**(5) : p. 776-83.
17. Gaspari, F., et al., *Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate.* J Am Soc Nephrol, 1995. **6**(2) : p. 257-63.
18. Gaspari, F., et al., *Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of GFR in patients with renal disease.* J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(2) : p. 310-3.

19. Ruggenti, P., et al., *Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN) . Ramipril Efficacy in Nephropathy.* Lancet, 1998. **352**(9136) : p. 1252-6.
20. Ruggenti, P., et al., *Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes.* Diabetes Care. **35**(10) : p. 2061-8.
21. Hartono, S.P., et al., *Combined effect of hyperfiltration and renin angiotensin system activation on development of chronic kidney disease in diabetic db/db mice.* BMC Nephrol. **15**: p. 58.
22. Lurbe, E., et al., *Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes.* N Engl J Med, 2002. **347**(11) : p. 797-805.
23. Fagerudd, J.A., et al., *Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients.* Diabetes, 1998. **47**(3) : p. 439-44.
24. Ismail, N., et al., *Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus.* Kidney Int, 1999. **55**(1) : p. 1-28.
25. Keller, C.K., et al., *Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes.* J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(12) : p. 2627-35.

26. Perkins, B.A., et al., *Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(4) : p. 1353-61.
27. Adler, A.I., et al., *Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)* . Kidney Int, 2003. **63**(1) : p. 225-32.
28. Lewis, E.J., et al., *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2001. **345**(12) : p. 851-60.
29. Brenner, B.M., et al., *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med, 2001. **345**(12) : p. 861-9.
30. Packham, D.K., et al., *Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database*. Am J Kidney Dis. **59**(1) : p. 75-83.
31. Schwartz, M.M., et al., *Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group*. Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(10) : p. 2547-52.

32. Osterby, R., et al., *Glomerular structure and function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients*. Diabetologia, 1993. **36**(10) : p. 1064-70.
33. *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease*. Am J Kidney Dis, 2007. **49**(2 Suppl 2) : p. S12-154.
34. Monnier, V.M., et al., *Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence*. N Engl J Med, 1986. **314**(7) : p. 403-8.
35. Vlassara, H., et al., *Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(24) : p. 11704-8.
36. Lassila, M., et al., *Accelerated nephropathy in diabetic apolipoprotein e-knockout mouse: role of advanced glycation end products*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(8) : p. 2125-38.
37. Flyvbjerg, A., et al., *Long-term renal effects of a neutralizing RAGE antibody in obese type 2 diabetic mice*. Diabetes, 2004. **53**(1) : p. 166-72.

38. Brownlee, M., *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism*. Diabetes, 2005. **54**(6) : p. 1615-25.
39. Feldt-Rasmussen, B., et al., *Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies*. Diabetologia, 1991. **34**(3) : p. 164-70.
40. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. N Engl J Med, 1993. **329**(14) : p. 977-86.
41. de Boer, I.H., et al., *Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes*. N Engl J Med. **365**(25) : p. 2366-76.
42. Ohkubo, Y., et al., *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study*. Diabetes Res Clin Pract, 1995. **28**(2) : p. 103-17.
43. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) . UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Lancet, 1998. **352**(9131) : p. 837-53.

44. Patel, A., et al., *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(24) : p. 2560-72.
45. Gerstein, H.C., et al., *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(24) : p. 2545-59.
46. Ismail-Beigi, F., et al., *Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial*. Lancet. **376**(9739) : p. 419-30.
47. Epstein, M. and J.R. Sowers, *Diabetes mellitus and hypertension*. Hypertension, 1992. **19**(5) : p. 403-18.
48. Van Buren, P.N. and R. Toto, *Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management*. Adv Chronic Kidney Dis. **18**(1) : p. 28-41.
49. Mogensen, C.E., *Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy*. Br Med J (Clin Res Ed) , 1982. **285**(6343) : p. 685-8.
50. Parving, H.H., et al., *Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy*. Lancet, 1983. **1**(8335) : p. 1175-9.

51. Parving, H.H., et al., *Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy*. Br Med J (Clin Res Ed) , 1987. **294**(6585) : p. 1443-7.
52. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ, 1998. **317**(7160) : p. 703-13.
53. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet, 2002. **360**(9349) : p. 1903-13.
54. Turnbull, F., *Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials*. Lancet, 2003. **362**(9395) : p. 1527-35.
55. de Zeeuw, D., et al., *Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL*. Kidney Int, 2004. **65**(6) : p. 2309-20.
56. Levey, A.S., et al., *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Ann Intern Med, 2003. **139**(2) : p. 137-47.

57. Tsalamandris, C., et al., *Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria*. Diabetes, 1994. **43**(5) : p. 649-55.
58. Perkins, B.A., et al., *In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria*. Kidney Int. **77**(1) : p. 57-64.
59. Lewis, E.J., et al., *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group*. N Engl J Med, 1993. **329**(20) : p. 1456-62.
60. Parving, H.H., et al., *Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients*. Kidney Int, 2001. **60**(1) : p. 228-34.
61. Suzuki, H., et al., *Selection of the dose of angiotensin converting enzyme inhibitor for patients with diabetic nephropathy depends on the presence or absence of left ventricular hypertrophy*. Hypertens Res, 2002. **25**(6) : p. 865-73.
62. Shimamoto, K., et al., *The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014)* . Hypertens Res. **37**(4) : p. 253-390.

63. Bilous, R., et al., *Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials*. Ann Intern Med, 2009. **151**(1) : p. 11-20, W3-4.
64. Mauer, M., et al., *Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes*. N Engl J Med, 2009. **361**(1) : p. 40-51.
65. Ruggenenti, P., et al., *Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2004. **351**(19) : p. 1941-51.
66. Haller, H., et al., *Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes*. N Engl J Med. **364**(10) : p. 907-17.
67. Rossing, K., et al., *Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial*. Diabetes Care, 2003. **26**(8) : p. 2268-74.
68. Jacobsen, P., et al., *Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(4) : p. 992-9.

69. Andersen, N.H., et al., *Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(2) : p. 273-7.
70. Yusuf, S., et al., *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(15) : p. 1547-59.
71. Mann, J.F., et al., *Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study) : a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial*. *Lancet*, 2008. **372**(9638) : p. 547-53.
72. Fried, L.F., et al., *Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D) .* *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. **4**(2) : p. 361-8.
73. Sato, A., et al., *Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy*. *Hypertension*, 2003. **41**(1) : p. 64-8.
74. Schjoedt, K.J., et al., *Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate*. *Diabetologia*, 2004. **47**(11) : p. 1936-9.

75. Schjoedt, K.J., et al., *Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy*. *Kidney Int*, 2005. **68**(6) : p. 2829-36.
76. Schjoedt, K.J., et al., *Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy*. *Kidney Int*, 2006. **70**(3) : p. 536-42.
77. Mehdi, U.F., et al., *Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy*. *J Am Soc Nephrol*, 2009. **20**(12) : p. 2641-50.
78. Khosla, N., R. Kalaitzidis, and G.L. Bakris, *Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade*. *Am J Nephrol*, 2009. **30**(5) : p. 418-24.
79. Persson, F., et al., *Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes*. *Kidney Int*, 2008. **73**(12) : p. 1419-25.
80. Parving, H.H., et al., *Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(23) : p. 2433-46.
81. Persson, F., et al., *Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes*,

- hypertension, and albuminuria*. *Diabetes Care*, 2009. **32**(10) : p. 1873-9.
82. Parving, H.H., et al., *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE) : rationale and study design*. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. **24**(5) : p. 1663-71.
83. *Aliskiren-containing Medications: Drug Safety Communication- New Warning and Contraindication*. Posted April 20, 2012. Accessed May 4, 2012. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/>.
84. Go, A.S., et al., *Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association*. *Circulation*. **129**(3) : p. e28-e292.
85. *Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association*. *Circulation*, 1999. **100**(10) : p. 1132-3.

86. Buse, J.B., et al., *Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association*. *Circulation*, 2007. **115**(1) : p. 114-26.
87. Nathan, D.M., et al., *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(25) : p. 2643-53.
88. Duckworth, W., et al., *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(2) : p. 129-39.
89. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update*. *Am J Kidney Dis*. **60**(5) : p. 850-86.
90. Andrassy, K.M., *Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'*. *Kidney Int*. **84**(3) : p. 622-3.
91. *Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions*. *Diabetes Care*. **38 Suppl**: p. S4.
92. de Zeeuw, D., et al., *Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes*

- (*VITAL study*) : *a randomised controlled trial*. *Lancet*. **376**(9752) : p. 1543-51.
93. Romero, R., et al., [*Usefulness of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of diabetic nephropathy*]. *Med Clin (Barc)* , 1988. **90**(12) : p. 494-6.
94. *Clinical practice recommendations. American Diabetes Association 1989-1990*. *Diabetes Care*, 1990. **13 Suppl 1**: p. 1-65.
95. Rius, F., et al., *Age as a determinant of glomerular filtration rate in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Nephrol Dial Transplant*, 1995. **10**(9) : p. 1644-7.
96. Remuzzi, G., A. Schieppati, and P. Ruggenenti, *Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(15) : p. 1145-51.
97. Gaede, P., et al., *Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(6) : p. 580-91.
98. Gansevoort, R.T., et al., *Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts*. *Kidney Int*. **80**(1) : p. 93-104.

99. Blanco, S., et al., *Potential role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on early podocyte damage in a model of type 2 diabetes mellitus, obesity, and mild hypertension*. Am J Hypertens, 2005. **18**(4 Pt 1) : p. 557-65.
100. Romero, R., et al., *Renal function changes in microalbuminuric normotensive type II diabetic patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Diabetes Care, 1993. **16**(4) : p. 597-600.
101. *Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1985. **727**: p. 1-113.
102. Fontseré, N., et al., *Is the new Mayo Clinic Quadratic equation useful for the estimation of glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients?* Diabetes Care, 2008. **31**(12) : p. 2265-7.
103. Schmieder, R.E., et al., *Glomerular hyperfiltration indicates early target organ damage in essential hypertension*. JAMA, 1990. **264**(21) : p. 2775-80.
104. Schmieder, R.E., et al., *Predictors for hypertensive nephropathy: results of a 6-year follow-up study in essential hypertension*. J Hypertens, 1995. **13**(3) : p. 357-65.

105. Okada, R., et al., *Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension*. *Nephrol Dial Transplant*. **27**(5) : p. 1821-5.
106. Abbate, M., C. Zoja, and G. Remuzzi, *How does proteinuria cause progressive renal damage?* *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(11) : p. 2974-84.
107. Keane, W.F., et al., *The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study*. *Kidney Int*, 2003. **63**(4) : p. 1499-507.
108. Zoppini, G., et al., *Predictors of estimated GFR decline in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function*. *Clin J Am Soc Nephrol*. **7**(3) : p. 401-8.
109. Yokoyama, H., et al., *Determinants of decline in glomerular filtration rate in nonproteinuric subjects with or without diabetes and hypertension*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. **4**(9) : p. 1432-40.
110. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. *Am J Kidney Dis*, 2002. **39**(2 Suppl 1) : p. S1-266.
111. Matheus, A.S., et al., *Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update*. *Int J Hypertens*. **2013**: p. 653789.

112. Hu, G., P. Jousilahti, and J. Tuomilehto, *Joint effects of history of hypertension at baseline and type 2 diabetes at baseline and during follow-up on the risk of coronary heart disease*. Eur Heart J, 2007. **28**(24) : p. 3059-66.
113. de Boer, I.H., et al., *Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States*. JAMA. **305**(24) : p. 2532-9.
114. Ninomiya, T., et al., *Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(8) : p. 1813-21.
115. Gesualdo, L., et al., *Angiotensin IV stimulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in proximal tubular epithelial cells*. Kidney Int, 1999. **56**(2) : p. 461-70.
116. Wolf, G. and F.N. Ziyadeh, *The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: emphasis on nonhemodynamic mechanisms*. Am J Kidney Dis, 1997. **29**(1) : p. 153-63.
117. Kannel, W.B., *Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study*. Am Heart J, 1985. **110**(5) : p. 1100-7.

118. Hamilton, S.J. and G.F. Watts, *Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment*. Rev Diabet Stud. **10**(2-3) : p. 133-56.
119. Mogensen, C.E., *Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes*. N Engl J Med, 1984. **310**(6) : p. 356-60.
120. Valmadrid, C.T., et al., *The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus*. Arch Intern Med, 2000. **160**(8) : p. 1093-100.
121. Gerstein, H.C., et al., *Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals*. JAMA, 2001. **286**(4) : p. 421-6.
122. Go, A.S., et al., *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. N Engl J Med, 2004. **351**(13) : p. 1296-305.
123. Perkovic, V., et al., *The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis*. PLoS Med, 2008. **5**(10) : p. e207.

124. Sasso, F.C., et al., *High cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetic nephropathy: the predictive role of albuminuria and glomerular filtration rate. The NID-2 Prospective Cohort Study.* Nephrol Dial Transplant. **27**(6) : p. 2269-74.
125. Pruijm, M., et al., *Glomerular hyperfiltration and increased proximal sodium reabsorption in subjects with type 2 diabetes or impaired fasting glucose in a population of the African region.* Nephrol Dial Transplant. **25**(7) : p. 2225-31.
126. Wang, Y., et al., *Kidney function and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.* Kidney Int. **85**(5) : p. 1192-9.
127. King, P., I. Peacock, and R. Donnelly, *The UK prospective diabetes study (UKPDS) : clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes.* Br J Clin Pharmacol, 1999. **48**(5) : p. 643-8.
128. Riddle, M.C., *Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial.* Circulation. **122**(8) : p. 844-6.

129. *Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report. Estimates of diabetes and its burden in the United States. 2014. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014.*
130. Rigalleau, V., et al., *Normoalbuminuric renal-insufficient diabetic patients: a lower-risk group.* Diabetes Care, 2007. **30**(8) : p. 2034-9.
131. De Cosmo, S., et al., *Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes.* Nephrol Dial Transplant. **29**(3) : p. 657-62.
132. van der Velde, M., et al., *Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts.* Kidney Int. **79**(12) : p. 1341-52.
133. Fox, C.S., et al., *Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis.* Lancet. **380**(9854) : p. 1662-73.
134. Nitsch, D., et al., *Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis.* BMJ. **346**: p. f324.

135. Shlipak, M.G., et al., *Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons*. N Engl J Med, 2005. **352**(20) : p. 2049-60.
136. Matsushita, K., et al., *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis*. Lancet. **375**(9731) : p. 2073-81.
137. Tonelli, M., et al., *Higher estimated glomerular filtration rates may be associated with increased risk of adverse outcomes, especially with concomitant proteinuria*. Kidney Int. **80**(12) : p. 1306-14.
138. Choi, H.M., et al., *High estimated glomerular filtration rate is associated with coronary artery calcification in middle-aged Korean men without chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant. 2014. **30**(6) : p. 996-1001.

10. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

Artículo original

Troya MI, Bonet J, Salinas I, Torres F, Bonal J, Sanmartí A, Romero R. Early intensive treatment improves outcomes in patients with glomerular hyperfiltration and type 2 diabetes. Med Clin (Barc). 2015 Sep 3. Pii: S0025-7753(15)00401-7. doi: 10.1016/j.medcli.2015.05.016. [Epub ahead of print]

11. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pendientes de evolución de la función renal medida por el método isotópico según la situación final de los pacientes.....	51
Figura 2. Análisis de supervivencia Kaplan- Meier para el riesgo de doblar la creatinina y/o iniciar TRS, según el FG-i basal y la EUA durante un seguimiento de más de 17 años.....	53
Figura 3. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo ECV, según el FG-i basal.....	56
Figura 4. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo episodio cardiovascular, según la EUA basal.....	57
Figura 5. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo ECV, según el FG-i basal y la EUA basal combinadas.....	58
Figura 6. Análisis de supervivencia Kaplan- Meier del riesgo de presentar la muerte, según el FG-i basal.....	62
Figura 7. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar exitus, según la EUA basal.....	63
Figura 8. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar la muerte, según el FG-i basal y la EUA basal combinadas.....	64
Figura 9. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un episodio renal, según la clasificación en tres grupos del FG-i basal.....	68
Figura 10. Análisis de supervivencia Kaplan- Meier del riesgo de presentar un episodio renal, según el FG-i basal y la EUA basal combinadas.....	69
Figura 11. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo ECV, según la clasificación del FG-i basal en tres grupos.....	70
Figura 12. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo ECV, según el FG-i y la EUA basales combinadas.....	71
Figura 13. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar la muerte, según la clasificación del FG-i basal en tres grupos.....	72

Figura 14. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar la muerte, según el FG-i basal y la EUA basal combinadas.....	73
Figura 15. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un episodio renal, según la clasificación del FG-i basal en superior o inferior a 120 mL/min/1,73m ²	79
Figura 16. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un episodio renal, según la clasificación de la EUA en superior o inferior a 30 mg/24h.....	80
Figura 17. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un episodio renal, según la combinación de FG-i basal y EUA.....	81
Figura 18. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un episodio renal, según la clasificación en FG-i basal superior o inferior a 120 mL/min/1,73m ²	83
Figura 19. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo ECV, según la clasificación de la EUA en superior o inferior a 30 mg/24h.....	84
Figura 20. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un nuevo ECV, según la combinación de FG-i basal y EUA.....	85
Figura 21. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar exitus, según la clasificación en FG-i basal superior o inferior a 120 mL/min/1,73m ²	87
Figura 22. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar el exitus, según la clasificación de la EUA en superior o inferior a 30 mg/24h...	88
Figura 23. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier del riesgo de presentar un exitus, según la combinación de FG-i basal y EUA.....	89

12. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características basales desde 1985 y de la última visita en el 2011 de los pacientes del estudio con DMT2.....	47
Tabla 2. Las características basales de los pacientes del estudio con DMT2 divididos en 3 grupos según la evolución renal final.....	48
Tabla 3. Parámetros clínicos de los pacientes estudiados con DMT2 clasificados según los años de evolución de la DMT2 al inicio del estudio, usando terciles.....	50
Tabla 4. Hazard ratio de doblar la creatinina y/o requerir TRS en los pacientes del estudio con DMT2 ^a	52
Tabla 5. Características basales de los pacientes con DMT2 sin ECV previos al inicio del tratamiento intensivo, divididos según si han presentando algún ECV nuevo.....	54
Tabla 6. Hazard ratio de presentar un nuevo ECV en los pacientes del estudio con DMT2 y sin ECV previos ^a	55
Tabla 7. Los LogRank (Mantel-Cox) de los diferentes grupos realizados al combinar el FG-i basal y la EUA basal en el estudio de presentar algún nuevo ECV.....	59
Tabla 8. Características basales de los pacientes con DMT2 sin ECV previos al inicio del tratamiento intensivo, divididos según si han presentando exitus....	60
Tabla 9. Hazard ratio de presentar la muerte en los pacientes del estudio con DMT2 y sin ECV previos ^a	61
Tabla 10. Los LogRank (Mantel-Cox) de los diferentes grupos realizados al combinar el FG-i y la EUA basales, para el estudio de la presentación de exitus.....	65
Tabla 11. Características basales de los pacientes con DMT2 sin ECV previos al inicio del tratamiento intensivo, divididos según el FG-i basal.....	66
Tabla 12. Distribución de las variables cualitativas según la clasificación del FG-i basal.....	67

Tabla 13. Los LogRank (Mantel-Cox) de los diferentes grupos según el FG-i basal, para el estudio de presentar un episodio renal.....	68
Tabla 14. Los LogRank (Mantel-Cox) de los diferentes grupos según el FG-i basal, para el estudio de nuevos ECV.....	71
Tabla 15. Los LogRank (Mantel-Cox) de los diferentes grupos según el FG-i basal, para el estudio de la presentación de exitus.....	73
Tabla 16. Los LogRank (Mantel-Cox) de la combinación de los diferentes grupos según el FG-i basal y la EUA, para el estudio de la presentación de exitus.....	74
Tabla 17. Características basales de los pacientes con DMT2 sin ECV previos y con FG-i basal superior a 90 mL/min/1,73m ²	75
Tabla 18. Comparación de las variables basales según el FG-i basal clasificado en dos grupos.....	76
Tabla 19. Comparación de las características en el final del seguimiento entre los dos grupos según el FG-i basal.....	77
Tabla 20. Comparación de los episodios renales, cardiovasculares y mortalidad entre los dos grupos según el FG-i basal.....	77
Tabla 21. Hazard ratio de presentar un episodio renal en los pacientes del estudio con DMT2, sin episodios cardiovasculares previos y con FG-i superior a 90 mL/min/1,73m ^{2 a}	78
Tabla 22. Hazard ratio de presentar un nuevo ECV en los pacientes del estudio con DMT2, sin ECV previos y con FG-i superior a 90 mL/min/1,73m ^{2 a}	82
Tabla 23. Hazard ratio de presentar el exitus en los pacientes del estudio con DMT2, sin ECV previos y con FG-i superior a 90 mL/min/1,73m ^{2 a}	86
Tabla 24. Los LogRank (Mantel-Cox) de la combinación de los diferentes grupos según el FG-i basal y la EUA, para el estudio de la presentación de exitus.....	89

