

Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica*

Ricardo Gómez-Huelgas¹, Alberto Martínez-Castelao², Sara Artola³, José L. Górriz², Edelmiro Menéndez⁴, en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica**

¹ Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

² Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética (GEENDIAB) y Red de Investigación Renal (REDinREN)

³ Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (redGDPS)

⁴ Sociedad Española de Diabetes (SED)

Nefrología 2014;34(1):34-45

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Nov.12369

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son afecciones crónicas de elevada prevalencia que representan un importante problema de salud pública y requieren un abordaje interdisciplinario. La DM2 es la principal causa de ERC en nuestro medio y también constituye una importante comorbilidad de la nefropatía no diabética. Los pacientes con diabetes e insuficiencia renal son un grupo de especial riesgo, pues presentan una mayor morbilidad y un superior riesgo de hipoglucemias que los sujetos diabéticos con función renal normal. El tratamiento de la DM2 en los pacientes con ERC resulta controvertido dada la escasez de evidencias disponibles. El presente documento de consenso pretende facilitar la adecuada elección y dosificación de los fármacos antidiabéticos y el establecimiento de unos objetivos seguros de control glucémico en los pacientes con ERC.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2. Enfermedad renal crónica. Factores de riesgo cardiovascular. Ancianos.

Correspondencia: Ricardo Gómez Huelgas
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).
ricardogomezhueltas@hotmail.com

Consensus Document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are highly prevalent chronic diseases that represent a significant public health problem and require multidisciplinary management. T2DM is the main cause of CKD in our setting and it is also a major comorbidity of non-diabetic nephropathy. Patients with diabetes and renal failure represent a special risk group as they have higher morbidity and mortality and are at a higher risk of hypoglycaemia than diabetic individuals with normal renal function. Treatment of T2DM in patients with CKD is controversial because of the scarcity of evidence available. This consensus document aims to facilitate the appropriate selection and dosage of anti-diabetic drugs as well as establishing glycaemic control safety targets in patients with CKD.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus. Chronic kidney disease. Cardiovascular risk factors. Elderly.

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

La enfermedad renal crónica (ERC) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son enfermedades crónicas muy prevalentes

* De acuerdo con los autores y los editores, este artículo se publica simultáneamente y de forma íntegra en la revista: **Med Clin (Barc) 2014;142(2):85.e1-85.e10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.10.011>**

** Grupo formado por:

Lorenzo Fácila Rubio, Sociedad Española de Cardiología (SEC); Nieves Martell Claros, Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA); José Javier Mediavilla Bravo, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN); Carlos Miranda Fernández-Santos, Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMIG); Juan Macías Núñez, Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG).

que representan un importante problema de salud pública, generan un gran consumo de recursos y requieren para su abordaje una adecuada coordinación de los diversos profesionales implicados en su atención^{1,2}.

La DM2 ha adquirido un carácter pandémico^{1,3}. La prevalencia de diabetes en España se ha estimado cercana al 14 % de la población adulta⁴. Asimismo, la ERC es un problema emergente en todo el mundo. En España, el estudio Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España –EPIRCE– estimó que aproximadamente el 10 % de la población adulta sufriría de algún grado de ERC⁵.

La diabetes es un importante factor de riesgo modificable para el desarrollo de ERC. La DM2 representa la principal causa de ERC y es una morbilidad frecuente en la nefropatía no diabética. Se ha estimado que el 27,9 % de los pacientes con DM2 en España presentan ERC⁶ y que más del 35 % tienen microalbuminuria, proteinuria o ERC⁷. Según estos datos, en España existirían cerca de 2 millones de personas con diabetes y diversos grados de afectación renal. Estudios realizados en diferentes países han encontrado que, en población con DM2, la prevalencia de microalbuminuria (la manifestación más precoz de nefropatía diabética) y de proteinuria es del 27-43 % y del 7-10 %, respectivamente⁸⁻¹⁰. La prevalencia de proteinuria se incrementa de forma significativa a partir de los 15 años del diagnóstico de la diabetes¹¹. La presencia de albuminuria en pacientes con DM2 es un factor predictivo de insuficiencia renal crónica, siendo la duración media desde el inicio de la proteinuria hasta la insuficiencia renal terminal de 7 años¹². El riesgo de aparición de insuficiencia renal se multiplica por 25 en el diabético con respecto a la población no diabética⁷. En España, un 22 % de los pacientes con DM2 presentan una disminución del filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m²¹³. Según datos de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) correspondientes al año 2010, la diabetes representa la principal causa de ERC avanzada en España y es responsable del 24,7 % de los casos de tratamiento sustitutivo renal, aunque en algunas regiones, como las Islas Canarias, esta tasa alcanza el 45 %¹⁴. En nuestro país, los pacientes con diabetes y ERC tienen más edad y presentan una mayor morbilidad cardiovascular (dislipidemia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica) que la población no diabética con ERC¹⁵, así como una mayor mortalidad, que en el 49 % de los casos es de causa cardiovascular (datos no publicados correspondientes al estudio MERENA de la S.E.N.).

Estimación de la función renal y clasificación de la enfermedad renal crónica

Dado que la DM2 es un factor de riesgo para el desarrollo de ERC y que la prevalencia de ERC oculta o no diagnosticada es muy elevada, se recomienda realizar al menos anualmente un cribado de la función renal, mediante la determinación del FG y de la albuminuria, en todos los pacientes con DM2^{16,17}. Para evaluar la función renal, la estimación del FG es más fiable que la medida de la creatinina plasmática, especialmente en el paciente con diabetes. La guía *Kidney Disease Global*

Outcomes (KDIGO) 2012¹⁸ recomienda la utilización de la fórmula de *Chronic Kidney Disease Epidemiology –CKD-EPI–*¹⁹.

Las guías K-DOQI²⁰ definen la ERC como la presencia durante al menos 3 meses de un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m² o de lesiones renales estructurales (alteraciones histológicas en la biopsia renal) o funcionales (albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario o en las pruebas de imagen) que puedan provocar potencialmente un descenso del FG.

La nueva clasificación pronóstica de la ERC propuesta por la KDIGO¹⁸ se basa en estadios de FG y albuminuria (figura 1).

El documento de consenso sobre ERC suscrito por la S.E.N. y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria en 2008 ya estableció que el diagnóstico precoz de la ERC oculta es importante, muy especialmente en el paciente con diabetes, para disminuir la morbilidad, la progresión de la ERC y la mortalidad de dichos pacientes¹⁶.

TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR EN EL PACIENTE CON DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Importancia pronóstica de la enfermedad renal crónica en el paciente con diabetes

La nefropatía diabética es un importante marcador de morbimortalidad en el paciente con diabetes. La microalbuminuria y la disminución del FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m² son considerados un factor principal de riesgo cardiovascular en el informe del Joint National Committee²¹ y de lesión subclínica de órganos diana en las Guías Europeas de las sociedades europeas de Hipertensión y Cardiología²², respectivamente.

En el estudio Action in Diabetes and Vascular disease: pre-terAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) se observa que, a medida que aumentaba la albuminuria y disminuía el FG estimado, el paciente con DM2 presentaba más acontecimientos cardiovasculares, de manera que para un cociente albúmina/creatinina > 300 mg/g y un FG estimado de 60 ml/min/1,73 m², el riesgo de sufrir un acontecimiento cardiovascular o renal fue 3,2 y 22 veces mayor, respectivamente, que en los pacientes con ambos valores normales²³.

La presencia de proteinuria en el paciente con diabetes, incluso con cifras normales de FG, es un potente indicador de progresión de enfermedad renal y de mortalidad^{24,25}. La macroalbuminuria es mejor predictor de la tasa de deterioro renal que el nivel del FG basal²⁶. La tasa de deterioro renal es también mayor en ancianos diabéticos²⁷.

La ERC se asocia a un marcado incremento de episodios cardiovasculares (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca crónica, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica) genéricamente encuadrados en el llamado síndrome cardiorrenal tipo IV²⁸. Recientemente, las Guías Europeas han con-

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 30 mg/mmol	20-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Norma o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

Figura 1. Estadificación de la enfermedad renal crónica según la guía *Kidney Disease Global Outcomes 2012*.

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; KDIGO: *Kidney Disease Global Outcomes*.

Cociente albúmina/creatinina 1 mg/g = 0,113 mg/mmol; 30 mg/g (3,4 mg/mmol).

Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para 5 sucesos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metaanálisis de cohortes de población general. El riesgo menor corresponde al color verde (categoría «bajo riesgo») y si no hay datos de lesión renal no se puede catalogar siquiera como ERC, seguido del color amarillo (riesgo «moderadamente aumentado»), naranja («alto riesgo») y rojo («muy alto riesgo»), que expresan riesgos crecientes para los sucesos mencionados. Reproducida con permiso de *Kidney Disease Global Outcomes (KDIGO)*^{2,101}.

siderado la ERC (definida como un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m²) como un equivalente coronario²⁹.

Objetivos de control de presión arterial en el paciente con diabetes y enfermedad renal crónica

La hipertensión es un factor implicado en la progresión de la ERC conjuntamente con la proteinuria y el mal control del metabolismo hidrogenocarbonado. En pacientes con ERC, el objetivo del tratamiento antihipertensivo es triple: reducir la presión arterial, reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y retardar la progresión de la ERC. Alguna revisión sistemática estima que el buen control tensional en el diabético hipertenso es de tan solo el 12 %³⁰, aunque datos recientes señalan una tendencia favorable en el control de la hipertensión arterial. En España, el estudio PRESCAP 2010³¹, realizado en Atención Primaria en una población de casi 13 000 pacientes hipertensos que incluía un 31 % de sujetos con diabetes, casi el 50 % de los pacientes tenían un adecuado control tensional. Por otro lado, los pacientes con diabetes presentan con frecuencia hipertensión nocturna no diagnosticada, lo que podría explicar en parte el exceso de riesgo cardiovascular de algunos pacientes. Además, en el normotenso diabético de años de evolución hay que descartar una posible hipertensión enmascarada, que puede estar presente hasta en un 29 % de las ocasiones³². En el caso de los hipertensos con diabetes, un 4,9 % de los que tienen buen control de la presión arterial en la consulta presentan un mal control en la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)³³. Por todo ello, debe considerarse un uso rutinario y protocolizado de la MAPA en el paciente con diabetes, especialmente si presenta ERC.

En general, se recomiendan cifras de presión arterial clínica < 140/90 mmHg en el paciente con ERC^{26,34}. Sin embargo, la presencia de diabetes puede hacer aconsejable un objetivo tensional algo inferior. La reciente Guía Europea sobre Hipertensión Arterial³⁵ cifra un objetivo general de presión arterial sistólica < 140 mmHg para todos los pacientes, incluso para sujetos de alto riesgo, incluyendo aquellos con diabetes y con ERC. En ancianos, se propone un objetivo más flexible de 140-150 mmHg. La American Diabetes Association recomienda en pacientes con diabetes unos objetivos generales de control de presión arterial de < 140/80 mmHg³⁶.

Objetivos de control lipídico en el paciente con diabetes y enfermedad renal crónica

Uno de los factores que aceleran el deterioro funcional renal es la dislipidemia, independientemente de su efecto promotor de la arterioesclerosis.

De acuerdo con las últimas Guías Europeas²⁹, los sujetos con ERC deben considerarse de alto o muy alto riesgo cardiovascular, sin requerir aplicar escalas de riesgo. Así, la presencia de ERC con FG < 60 ml/min/1,73 m² clasifica al sujeto como equivalente coronario y establece un objetivo de c-LDL < 70 mg/dl o una reducción del 50 % si el objetivo previo no es alcanzable.

Datos obtenidos de análisis *post-hoc* apoyan la capacidad de las estatinas de reducir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con estadios de ERC 2 y 3^{37,38}. Los resultados en ERC estadios 4 y 5, o en hemodiálisis no son tan claros^{39,40}. Sin embargo, en el estudio SHARP, que incluyó un impor-

tante número de pacientes con diabetes, se observó una reducción del 17 % en los episodios cardiovasculares en los sujetos con ERC, estadios 3, 4 y 5, tratados con simvastatina-ezetimiba frente a placebo. Esta reducción no se observó en aquellos pacientes con diálisis⁴¹.

El fármaco de elección es la estatina, sola o asociada a ezetimiba. Las estatinas con escasa eliminación renal, como atorvastatina y fluvastatina, no requieren ajuste de dosis en pacientes con ERC. La dosis de simvastatina y pravastatina debe reducirse en pacientes con FG < 30 ml/min. Según su ficha técnica, rosuvastatina no requiere ajuste de dosis con FG > 60 ml/min, debe usarse a dosis medias si el FG es < 60 ml/min, y está contraindicada en pacientes con ERC avanzada. Pitavastatina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, evitando dosis máximas en estos casos. Ezetimiba no requiere ajuste de dosis.

Para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave se utilizan fibratos y ácidos grasos omega-3. La mayor parte de las guías recomiendan como fibrato de elección el gemfibrozilo, aunque se desaconseja su uso si el FG es < 15 ml/min.

Hay que tener en cuenta que el riesgo de rabdomiolisis por estatinas se incrementa en pacientes con ERC. El riesgo se incrementa en más de 5 veces con el tratamiento combinado de estatinas y fibratos (en esta situación se debe usar fenofibrato en vez de gemfibrozilo), por lo que este doble tratamiento debe usarse con cautela y siguiendo una estrecha monitorización.

Antiagregación en el paciente con diabetes y enfermedad renal crónica

Las guías KDIGO¹⁸ aconsejan el uso de antiagregantes en pacientes con ERC con riesgo de complicaciones ateroescleróticas siempre y cuando su riesgo de sangrado no supere el beneficio esperado. Esta recomendación, que se ha generalizado al paciente con diabetes, es de difícil aplicación clínica cuando el sujeto presenta un FG < 60 ml/min, dado que en estos casos se cumplen ambas condiciones (aterosclerosis más frecuente y riesgo de sangrado por la insuficiencia renal), por lo que es particularmente importante la individualización de tal indicación y que la presión arterial esté bien controlada (< 140/90 mmHg). En caso de utilizarse, no deberá superarse la dosis de 100 mg/día de ácido acetilsalicílico.

TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Valoración del control glucémico en pacientes con enfermedad renal crónica

La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) es el parámetro de referencia para valorar el control metabólico en el paciente con ERC, aunque en esta existen unas circunstancias que limitan su precisión. Por un lado, la uremia favorece la formación de carbamilo de hemoglobina, que interfiere en la determinación de la HbA_{1c} cuando se determina mediante cromatografía líquida de alta presión, dando lugar a niveles falsamente ele-

vados. Por el contrario, hay otros factores que pueden producir un falso descenso en los niveles de HbA_{1c}, como la menor vida media de los eritrocitos, las transfusiones y el aumento de la eritropoyesis tras el tratamiento con eritropoyetina⁴²⁻⁴⁷.

Este falso descenso de los valores de HbA_{1c} y la falta de correlación con los niveles de glucemia se observan sobre todo en los pacientes en hemodiálisis que están recibiendo estimulantes de la eritropoyesis⁴⁸. Aunque algunos autores aconsejan utilizar la determinación de albúmina glucosilada como método de evaluación del control glucémico^{49,50}, esta posición no es la mayoritariamente aceptada. La alternativa en estos casos sería realizar controles frecuentes de la glucemia capilar.

Hipoglucemia y enfermedad renal crónica

La ERC es un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia. Los pacientes con diabetes y ERC, en comparación con los que no presentan ERC, tienen un riesgo doble de sufrir una hipoglucemia grave⁵¹.

En la ERC concurren diversas circunstancias predisponentes a la hipoglucemia. La mayoría de los fármacos antidiabéticos presentan excreción renal, por lo que su semivida se incrementa en pacientes con ERC. Por otro lado, la insulina tiene un aclaramiento renal, por lo que las necesidades de esta suelen reducirse en presencia de insuficiencia renal (FG < 60 ml/min/1,73 m²)⁵²; además, la degradación de la insulina en los tejidos periféricos disminuye en pacientes con ERC⁵³. Por último, los pacientes con uremia frecuentemente presentan hiporexia, desnutrición y reducción de los depósitos de glucógeno hepático⁵⁴, y la gluconeogénesis renal disminuye a medida que se reduce la masa renal^{53,55}. El riesgo de hipoglucemia grave puede ser particularmente alto en pacientes en diálisis y en aquellos que sufren neuropatía autonómica, en los que los síntomas de alarma adrenérgicos suelen estar ausentes.

Por otro lado, el tratamiento intensivo de la DM2 se asocia a un incremento del riesgo de hipoglucemia grave⁵⁶. Además, los estudios The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)⁵⁷, ADVANCE⁵⁸ y *Veterans Affairs Diabetes Trials – VADT*⁵⁹ han demostrado que la hipoglucemia grave es un marcador de mortalidad cardiovascular y total en los pacientes con DM2.

En consecuencia, a la hora de planificar el tratamiento antidiabético en pacientes con ERC es muy importante minimizar el riesgo de episodios de hipoglucemia mediante el establecimiento de unos objetivos seguros de control glucémico y una adecuada elección y dosificación de los fármacos antidiabéticos.

Objetivos de control glucémico en el paciente con enfermedad renal crónica

Una de las principales decisiones en el abordaje de la DM2 es establecer los objetivos de control glucémico. Cada vez se enfatiza más la necesidad de individualizar los objetivos de HbA_{1c},

pero no se han establecido métodos para aplicar unos criterios de individualización específicos para pacientes con ERC.

El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁶⁰ demostró que el tratamiento intensivo de la glucemia (HbA_{1c} 7,9 frente a 7 %) reducía un 25 % las complicaciones microvasculares en general, un 33 % la aparición de microalbuminuria, y un 39 % la progresión a proteinuria. A partir de este estudio, se estableció como objetivo general alcanzar una HbA_{1c} inferior al 7 %. Sin embargo, el estudio UKPDS se llevó a cabo en pacientes con DM2 de inicio, en su mayoría sin enfermedad cardiovascular ni renal, por lo que sus conclusiones no pueden aplicarse a sujetos con ERC.

El estudio ADVANCE⁵⁸, realizado en pacientes con DM2 y al menos un factor de riesgo vascular, encontró que el control intensivo de la glucemia (HbA_{1c} 6,5 frente a 7,3 % en el grupo control) produjo a los 5 años de seguimiento una reducción del 10 % del resultado combinado de complicaciones macrovasculares y microvasculares mayores, principalmente como consecuencia de una reducción del 21 % de la nefropatía. También hubo una disminución significativa del 9 % en la aparición de microalbuminuria⁶¹.

El estudio ACCORD⁵⁷, realizado en población con DM2 evolucionada (media de 10 años) y antecedentes de enfermedad cardiovascular clínica o subclínica y/o múltiples factores de riesgo, encontró un exceso de mortalidad global (22 %) en el grupo de control intensivo respecto al grupo de control glucémico convencional (HbA_{1c} 6,4 frente a 7,5 %).

En base a estos resultados, actualmente se recomienda la individualización de los objetivos de control glucémico en función de las características clínicas y psicosociales del paciente⁶². Sin embargo, la mayoría de los estudios que han valorado el objetivo de control glucémico mediante HbA_{1c} no tenían estratificados a los pacientes en función del FG o el aclaramiento de creatinina; a lo sumo, el estado de la función renal fue valorado mediante los niveles de creatinina plasmática, por lo que las evidencias existentes en este sentido son limitadas.

En pacientes con DM2 de corta evolución, sin comorbilidad importante, con un bajo riesgo de episodios de hipoglucemia y con buena expectativa de vida, es recomendable realizar un control glucémico intensivo y alcanzar una HbA_{1c} de 6,5-7 %²⁹. Esta recomendación podría ser aplicable a pacientes con DM2 y ERC leve (FG > 60 ml/min/1,73 m²), especialmente si presentan microalbuminuria, ya que el control estricto de la glucemia en estos casos puede retrasar la progresión de la lesión renal⁶¹.

Por el contrario, en pacientes con DM2 de larga duración, con comorbilidad importante, marcado riesgo de episodios de hipoglucemia, alto riesgo vascular o corta expectativa de vida, se recomienda un control glucémico menos intensivo (HbA_{1c} 7,5-8 %) ⁶². Estos objetivos podrían asumirse para pacientes

con ERC moderada-avanzada (FG < 60 ml/min/1,73 m²), dado su carácter de equivalente coronario²⁹, su elevado riesgo de episodios de hipoglucemia y la ausencia de evidencias sobre la prevención de la progresión de la ERC en estos casos. En ancianos frágiles puede ser preferible, incluso, un objetivo de control glucémico más laxo (HbA_{1c} < 8,5 %) ⁶³. No obstante, un control glucémico más estricto (HbA_{1c} < 7 %) puede estar justificado en estos pacientes siempre que pueda obtenerse de forma segura, con fármacos que no condicionen riesgo de hipoglucemias y que sean bien tolerados.

Las guías K/DOQI 2005⁴⁹ no tienen establecido un nivel óptimo de HbA_{1c} para los pacientes en diálisis. Algunos estudios con un tamaño muestral pequeño han mostrado algún beneficio microvascular optimizando el control^{50,64-66}, aunque no se ha evidenciado una mejora de la supervivencia⁶⁷.

FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Metformina

La metformina es el fármaco de elección en el tratamiento de la DM2 dada su eficacia hipoglucemiante, su seguridad y bajo riesgo de episodios de hipoglucemia, y sus beneficios demostrados a largo plazo^{62,68}.

La metformina se elimina principalmente sin ser metabolizada, por vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal son más susceptibles a su acumulación y al desarrollo de acidosis láctica, complicación que puede resultar mortal. Por este motivo, según la ficha técnica, no debe utilizarse en pacientes que presenten un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m² y se aconseja monitorizar anualmente la función renal. Sin embargo, la relación entre acidosis láctica y acumulación de metformina no está bien documentada⁶⁹. Debe destacarse que el riesgo de acidosis láctica es muy bajo (5/100.000 pacientes/año) y se asocia habitualmente a situaciones de hipoxia⁷⁰. Además, en los últimos años ha aumentado de forma considerable la experiencia en la utilización de la metformina, de tal forma que (basándose en estudios observacionales) su empleo se considera razonablemente seguro en pacientes con FG de entre 45 y 60 ml/min/1,73 m², monitorizando la función renal cada 3-6 meses; si el FG es de entre 30 y 45 ml/min/1,73 m² se recomienda reducir al 50 % la dosis de metformina, monitorizar la función renal cada 3 meses y no iniciar nuevos tratamientos; cuando el FG es inferior a 30 ml/min/1,73 m² el uso de metformina debe evitarse⁷⁰.

La función renal debe determinarse siempre antes de comenzar el tratamiento con metformina, y después periódicamente, prestando una atención especial a aquellos pacientes que se encuentran en situaciones en las que se puede alterar la función renal, como pueden ser el tratamiento con diuréticos o con antiinflamatorios no esteroideos, o el riesgo de deshidratación (por ejemplo, en pacientes con demencia). La metformina debe suspenderse temporalmente cuando existan

vómitos, diarreas u otras causas potenciales de deshidratación. Cuando se administren contrastes yodados, o frente a una intervención quirúrgica mayor, se recomienda su suspensión 24 h antes o, si no ha sido posible, retirarla el día de la prueba o intervención, y esperar 48 h para su reintroducción hasta comprobar la función renal del paciente⁷¹.

En conclusión, se recomienda:

1. Monitorizar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina y periódicamente tras su instauración, especialmente en pacientes con factores de riesgo de deterioro de la función renal (diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, contrastes yodados, deshidratación).
2. Reducir la dosis de metformina cuando el FG esté entre 30 y 45 ml/min/1,73 m² y no utilizarla cuando sea inferior a 30 ml/min/1,73 m².
3. Suspender temporalmente la metformina ante circunstancias que pongan en riesgo la función renal (vómitos, diarrea, radiocontrastes, cirugía mayor).

Sulfonilureas

Dado que el riesgo de hipoglucemia se incrementa marcadamente en la ERC, las sulfonilureas no se consideran fármacos de elección en pacientes con insuficiencia renal. En caso de utilizarlas deberá considerarse cuidadosamente su metabolismo y el grado de función renal^{53,72}. Las fichas técnicas de las diferentes sulfonilureas existentes en el mercado son poco precisas cuando se refieren a su empleo en pacientes con insuficiencia renal, por lo que el documento de consenso ha optado por realizar las recomendaciones de uso de las sulfonilureas en base a su diferente farmacocinética.

La glibenclamida y la glimepirida son metabolizadas en el hígado a metabolitos activos que conservan acción hipoglucemiante y se eliminan por la orina, por lo que se acumulan en caso de ERC y pueden producir hipoglucemias graves de duración prolongada. En particular, el empleo de glibenclamida debe evitarse en pacientes con ERC de cualquier grado, tal como recoge su ficha técnica, puesto que es la sulfonilurea con mayor riesgo de hipoglucemia^{73,74}. La ficha técnica de la glimepirida señala que su uso está contraindicado en pacientes con alteraciones graves de la función renal. La recomendación de este consenso es limitar el uso de glimepirida, ajustando la dosis, a pacientes con FG > 60 ml/min/1,73 m²⁷⁵.

La gliclazida y la glipizida, tras su metabolización hepática, generan metabolitos inactivos que son eliminados en su mayor parte por la orina, por lo que tienen un menor riesgo de producir hipoglucemias graves. Las fichas técnicas de ambos fármacos indican que pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, ajustando la dosis y monitorizando cuidadosamente la función renal.

La gliquidona se metaboliza en el hígado y sus metabolitos inactivos se excretan por la bilis, por lo que no requiere ajuste de dosis ni está contraindicada en pacientes con ERC⁷⁶.

Sin embargo, existen pocas evidencias que avalen el empleo de sulfonilureas en pacientes con ERC grave^{77,78}, por lo que la recomendación de este consenso es limitar su uso a pacientes con un FG > 45 ml/min/1,73 m².

Las sulfonilureas se ligan a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina, por lo que, en caso necesario, no se pueden eliminar mediante diálisis. Algunos fármacos (beta-bloqueantes, warfarina, salicilatos, gemfibrozilo, sulfamidas, tiazidas) pueden desplazarlas de su unión con la albúmina aumentando los niveles del fármaco libre, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia.

En conclusión:

1. El riesgo de hipoglucemia por sulfonilureas se incrementa en pacientes con ERC, por lo que, en general, su uso no es recomendable.
2. Su empleo debería limitarse a pacientes con FG > 45 ml/min/1,73 m².
3. En caso de utilizarlas, se recomienda el uso (ajustando dosis) de gliclazida, glipizida o (sin necesidad de ajuste de dosis) gliquidona.

Glinidas

Las glinidas son fármacos secretagogos, por lo que su uso puede provocar hipoglucemias⁷⁹. Al contrario que las sulfonilureas, las glinidas tienen un metabolismo hepático, con menos de un 10 % de eliminación renal, y su semivida es más corta. Aunque algunos estudios no han encontrado diferencias en la tasa de episodios de hipoglucemia entre las glinidas y otros secretagogos⁷³, en general se acepta que el riesgo de hipoglucemia asociado al uso de glinidas es menor que con las sulfonilureas⁸⁰.

La repaglinida puede utilizarse con cualquier grado de insuficiencia renal, incluso en pacientes en diálisis. A pesar de ello, es recomendable iniciar el tratamiento con una dosis baja (0,5 mg).

La nateglinida, pese a tener metabolismo hepático, se degrada a metabolitos activos que se excretan a nivel renal, por lo que no está recomendada en la ERC. Además, su potencia hipoglucemiante es muy limitada.

En conclusión, la repaglinida es el secretagogo más recomendable en los pacientes con ERC.

Glitazonas

Las glitazonas tienen un metabolismo hepático, y su excreción por la orina es inferior al 2 %; en consecuencia, no hay acumulación de metabolitos activos en la ERC. La farmacocinética de la pioglitazona, la única comercializada en Europa en la actualidad, no se ve afectada por la función renal, por lo que no requiere ajuste de dosis, ni siquiera en pacientes en diálisis, si bien la experiencia clínica en estos pacientes es muy limitada.

artículos especiales

La pioglitazona no induce episodios de hipoglucemia, mejora el perfil lipídico y ha demostrado cierto beneficio cardiovascular y un efecto nefroprotector en pacientes con ERC⁸¹. Su uso se asocia a retención hidrosalina, edemas e incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca⁸², lo que limita su empleo en pacientes con ERC; la retención hidrosalina es máxima cuando se usa en combinación con insulina. Además, aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas, especialmente en mujeres posmenopáusicas⁸³, y su empleo prolongado se ha asociado a un posible incremento del riesgo de cáncer de vejiga⁸⁴.

En conclusión, aunque la pioglitazona puede utilizarse en cualquier grado de ERC, sus efectos adversos (edemas, insuficiencia cardíaca, fracturas, riesgo de carcinoma de vejiga) limitan su indicación en pacientes con dicha enfermedad. La recomendación del consenso es emplearla con precaución en pacientes con FG < 60 ml/min/1,73 m² y evitar su indicación cuando el FG sea < 30 ml/min/1,73 m².

Inhibidores de alfa-glucosidasa

Tanto la acarbosa como el miglitol y sus metabolitos se acumulan en la ERC, por lo que, aunque no se ha documentado que aumenten el riesgo de hipoglucemia, su uso no está recomendado⁵³, dada su potencial toxicidad, especialmente a nivel hepático⁸⁵, y sus efectos adversos gastrointestinales.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

En la actualidad son 4 los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) comercializados en España: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina. Las gliptinas, al estimular la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa, tienen un muy bajo riesgo de hipoglucemias⁷⁷, por lo que su empleo es especialmente atractivo en pacientes de ERC⁸⁶.

Aunque comparten el mismo mecanismo de acción, las gliptinas presentan importantes diferencias farmacocinéticas que condicionan su forma de utilización en presencia de ERC.

Sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina se eliminan en su mayor parte mediante excreción renal, bien sin metabolizar (sitagliptina), bien como metabolitos activos (vildagliptina y saxagliptina). En consecuencia, estos 3 fármacos requerirán ajuste de la dosis cuando el FG sea < 50 ml/min/1,73 m². La sitagliptina se debe usar a dosis de 50 y 25 mg cuando el FG sea de 50-30 ml/min/1,73 m² y < 30 ml/min/1,73 m² (incluyendo diálisis), respectivamente⁸⁷. La vildagliptina se debe usar a dosis de 50 mg si el FG es < 50 ml/min/1,73 m², incluida la ERC en estadio 5⁸⁸. La saxagliptina se debe usar a dosis de 2,5 mg en los pacientes con FG < 50 ml/min/1,73 m²; aunque saxagliptina no tiene indicación de uso en pacientes con ERC terminal o diálisis, un estudio reciente ha mostrado su seguridad en estos casos⁸⁹.

La linagliptina tiene una eliminación hepatobiliar, por lo que su semivida apenas se prolonga en la ERC⁹⁰ y por ello no precisa ajuste de dosis, ni siquiera en pacientes con ERC avanzada⁹¹, pudiendo emplearse también en pacientes diabéticos en diálisis.

En conclusión:

1. Las gliptinas son fármacos que han demostrado ser eficaces y seguros en pacientes con ERC.
2. Requieren ajuste de dosis, a excepción de linagliptina.
3. Aunque pueden emplearse en casos de ERC avanzada o terminal, la experiencia de uso en estos casos es aún limitada.

Agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón

Los *glucagon-like peptide-1 receptor agonists* (GLP1-RA, «agonistas del receptor del GLP-1») actualmente comercializados en España son exenatida, exenatida LAR, lixisenatida y liraglutida. Los 3 primeros derivan de una proteína de origen animal, la exendina, mientras que liraglutida es un análogo del GLP-1 humano. Por su duración, pueden clasificarse en GLP1-RA de acción corta y de acción larga. Entre los primeros se incluyen exenatida, que se administra 2 veces al día, y lixisenatida, que se administra en dosis única diaria; entre los de acción larga se encuentran liraglutida, que se administra una vez al día, y exenatida LAR, de administración semanal.

Los GLP1-RA, al tratarse de péptidos, se eliminan por filtración glomerular, seguido de reabsorción tubular y posterior degradación proteolítica, que da como resultado péptidos de menor tamaño y aminoácidos, los cuales se reincorporan al metabolismo de las proteínas. Aunque teóricamente, al no sufrir un metabolismo específico hepático ni renal, ni eliminarse por las heces o la orina, podrían ser fármacos seguros y sin necesidad de ajuste de dosis en pacientes con ERC, su uso está limitado por los potenciales efectos adversos y la falta de experiencia clínica en estos casos.

Según sus respectivas fichas técnicas, exenatida, exenatida LAR y lixisenatida pueden usarse sin ajuste de dosis en pacientes con FG > 50 ml/min/1,73 m². Liraglutida tampoco requiere ajuste de dosis con FG > 60 ml/min/1,73 m². Exenatida puede emplearse en pacientes con FG entre 30 y 50 ml/min/1,73 m², procediendo a una cuidadosa escalada de dosis, siendo la dosis máxima de 5 mg/12 h. Lixisenatida, según su ficha técnica, también puede emplearse con precaución en estos casos⁹². Aunque se ha comunicado la eficacia y seguridad de la liraglutida en pacientes con ERC moderada⁹³, la escasa experiencia clínica justifica que, en la ficha técnica, no se recomiende su empleo cuando el FG sea < 60 ml/min/1,73 m². En pacientes con FG < 30 ml/min/1,73 m², los GLP1-RA no deben utilizarse dada la falta de experiencia clínica.

Los GLP1-RA son los únicos fármacos antidiabéticos que inducen una pérdida significativa de peso, por lo que pueden estar especialmente indicados en pacientes con DM2 y obesidad. Además, no inducen episodios de hipoglucemia, lo que supone una ventaja en pacientes con alto riesgo de padecerlos, como ocurre en la ERC. Sin embargo, el tratamiento con GLP1-RA se asocia con frecuencia a efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), los cuales pueden ser más frecuentes en pacientes con ERC⁹³. Por ello, cuando usemos GLP1-RA en pacientes con ERC es

importante vigilar la tolerancia del paciente, y monitorizar la función renal en caso de vómitos o diarrea. La presencia de neuropatía del sistema autónomo y gastroparesia, frecuente en pacientes con diabetes y ERC, podría facilitar la aparición de vómitos. Los GLP1-RA también inducen natriuresis. Las pérdidas digestivas y renales (especialmente en pacientes tratados con diuréticos o inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona) pueden condicionar una contracción del volumen extracelular que conlleve un deterioro de la función renal en pacientes con disfunción renal previa. En pacientes tratados con exenatida se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, tanto de origen prerrenal⁹⁴ como por nefritis intersticial aguda⁹⁵.

En conclusión:

1. Existe poca experiencia de uso de los GLP1-RA en pacientes con ERC.
2. Los efectos adversos gastrointestinales inducidos por los GLP1-RA pueden ser más frecuentes en los pacientes con ERC.
3. Actualmente su uso está limitado a pacientes con ERC leve-moderada.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2-inh), como la dapagliflozina, la canagliflozina y la empagliflozina, actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal.

La eficacia de los SGLT2-inh depende de la función renal, por lo que se reduce en pacientes con ERC moderada y es prácticamente nula en la ERC avanzada⁹³.

Dapagliflozina, el primer fármaco de esta familia autorizado en España, puede usarse sin ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, y no está indicado en aquellos con $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Se recomienda la monitorización de la función renal antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente (entre 2-4 veces al año en pacientes con función renal alterada, y antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal). Si la función renal cae por debajo de un $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, debe interrumpirse el tratamiento con dapagliflozina⁹⁴.

Son fármacos de administración oral que no provocan hipoglucemia, inducen pérdida de peso y ligeros descensos de la presión arterial. Su uso se asocia a un incremento de infecciones urinarias y de micosis genital. Puesto que provocan diuresis osmótica, sobre todo en casos de hiperglucemia importante, pueden causar deshidratación, hipotensión y deterioro de la función renal, especialmente en ancianos o en pacientes tratados con fármacos antihipertensivos. No se recomienda su uso concomitante con diuréticos, en situaciones de depleción de volumen (por ejemplo, gastroenteritis aguda) ni en personas mayores de 75 años.

Insulina

La ERC se asocia a resistencia a la insulina. Sin embargo, la ERC avanzada produce una disminución del catabolismo renal de la insulina, por lo que suele ser necesaria una reducción de la dosis de esta, siendo posible incluso la interrupción del tratamiento insulínico en algunos pacientes con DM2 y ERC avanzada (*burnt-out diabetes*)⁹⁵.

El tratamiento con insulina en pacientes con ERC requiere una monitorización estrecha para ajustar dicho tratamiento, siendo muy importante asegurar una adecuada educación terapéutica en diabetes. El régimen de insulino terapia se adaptará a los objetivos de control, pudiendo contemplarse tanto un tratamiento insulínico convencional como una terapia intensiva.

Como norma general, que deberá adaptarse a cada paciente en base a la monitorización de la glucemia, se puede decir que no se precisa ajuste de la dosis de insulina mientras el FG no descienda a menos de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; por debajo de este FG la dosis debe reducirse en aproximadamente un 25 %, y si baja de $20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ se reducirá un 50 %⁹⁶.

La diálisis revierte parcialmente la resistencia a la insulina y el menor catabolismo de esta asociados a la ERC. Como resultado de todo ello, las necesidades de insulina en un paciente determinado en programa de diálisis dependerán del balance entre la mejora de la sensibilidad de la insulina y la normalización del metabolismo de la insulina, por lo que la individualización del tratamiento resulta esencial.

Es muy recomendable vigilar la glucemia en el paciente en hemodiálisis y recordar que después de la sesión este es más susceptible de desarrollar hipoglucemia –el líquido de diálisis contiene habitualmente una concentración de glucosa de 100 mg/dl, por lo que puede ser aconsejable disminuir la dosis de insulina prediálisis y, en cualquier caso, estar prevenidos ante posibles episodios de hipoglucemia posdiálisis⁹⁷. Se recomienda el uso de insulina de acción larga (glargina, detemir o NPH) para los requerimientos basales, con la adición de insulina de acción rápida antes de las comidas si es necesaria. Los análogos basales (glargina, detemir) y rápidos (aspart, lispro, glulisina) inducen menos hipoglucemias que las insulinas humanas (NPH o regular), con el inconveniente de tener un coste más elevado. En algunos pacientes, con horarios de comidas muy regulares, pueden utilizarse las insulinas premezcladas. Para pacientes con DM2 y ERC estadio 5 la dosis inicial total diaria de insulina suele ser 0,25 UI/kg, con ajustes posteriores individualizados, en función del autocontrol glucémico⁹⁸. Las particularidades del tratamiento insulínico en pacientes con diálisis se escapan de los objetivos del consenso. Hay que enfatizar que no existen pautas fijas de insulino terapia y que todas las guías de práctica clínica recomiendan la individualización y contar con el apoyo de un experto para los casos de diabetes de difícil control.

En pacientes con diálisis peritoneal, la administración de insulina intraperitoneal puede ser preferible a su administra-

artículos especiales

ción subcutánea, pues consigue un mejor control glucémico, aunque empeora el perfil lipídico (descenso del colesterol de lipoproteínas de alta densidad, incremento de triglicéridos)⁹⁹. Por otra parte, hay que tener en cuenta que el líquido de diálisis peritoneal tiene un contenido muy elevado de glucosa, si bien las soluciones de infusión intraperitoneal más recientes llevan una menor cantidad o han sustituido la glucosa por icodextrina. Tampoco en estos casos existen pautas fijas y, una vez más, es aconsejable la individualización¹⁰⁰.

Elección del tratamiento hipoglucemiante en el paciente con enfermedad renal crónica (figuras 2 y 3)

La metformina sigue siendo el fármaco de primera línea en el tratamiento de la DM2 en todos los pacientes con un FG estimado superior a 45 ml/min/1,73 m².

Cuando el FG está entre 30 y 45 ml/min/1,73 m², el empleo de metformina debe ser prudente, dado el riesgo de acidosis láctica, y es recomendable reducir la dosis y monitorizar estrechamente la función renal. Tanto la repaglinida como los inhibidores de la DPP4 han demostrado su utilidad y seguridad en pacientes con este rango de valores de FG, si bien es necesaria una reducción de la dosis habitual de estos fármacos, con excepción de la linagliptina, que no requiere ajuste de dosis.

En pacientes con FG < 30 ml/min/1,73 m² o en diálisis, la experiencia con los fármacos antidiabéticos no insulínicos es muy limitada hasta ahora, por lo que el tratamiento de elec-

ción debe ser la insulina. No obstante, en los pacientes con hiperglucemia no muy marcada, tanto la repaglinida como los inhibidores de DPP4 son alternativas a valorar.

En pacientes con FG > 45 ml/min/1,73 m² en los que no se consigue el objetivo de control glucémico con metformina, se puede asociar, bien un inhibidor de DPP4, bien repaglinida, asociaciones de efectividad contrastada. Si aun así el control no es el adecuado, se debería añadir insulina basal. Existe poca experiencia con la triple terapia oral en esta población.

Si el FG es < 45 ml/min/1,73 m², el segundo escalón sería la combinación de un inhibidor de DPP4 y repaglinida, pasando a la insulinización con una insulina basal si no se alcanzase el objetivo de control. La combinación de insulina con fármacos secretagogos incrementa el riesgo de episodios de hipoglucemia, por lo que, en general, no es recomendable en estos pacientes.

En conclusión, la diabetes mellitus es una enfermedad de alta prevalencia en los pacientes con ERC. Actualmente disponemos de múltiples opciones de tratamiento de la hiperglucemia, que seguirán incrementándose en el futuro próximo. El adecuado uso de estos fármacos requiere un amplio conocimiento de su farmacocinética y de su perfil de seguridad por parte de todos los profesionales implicados en el tratamiento del paciente con diabetes y ERC.

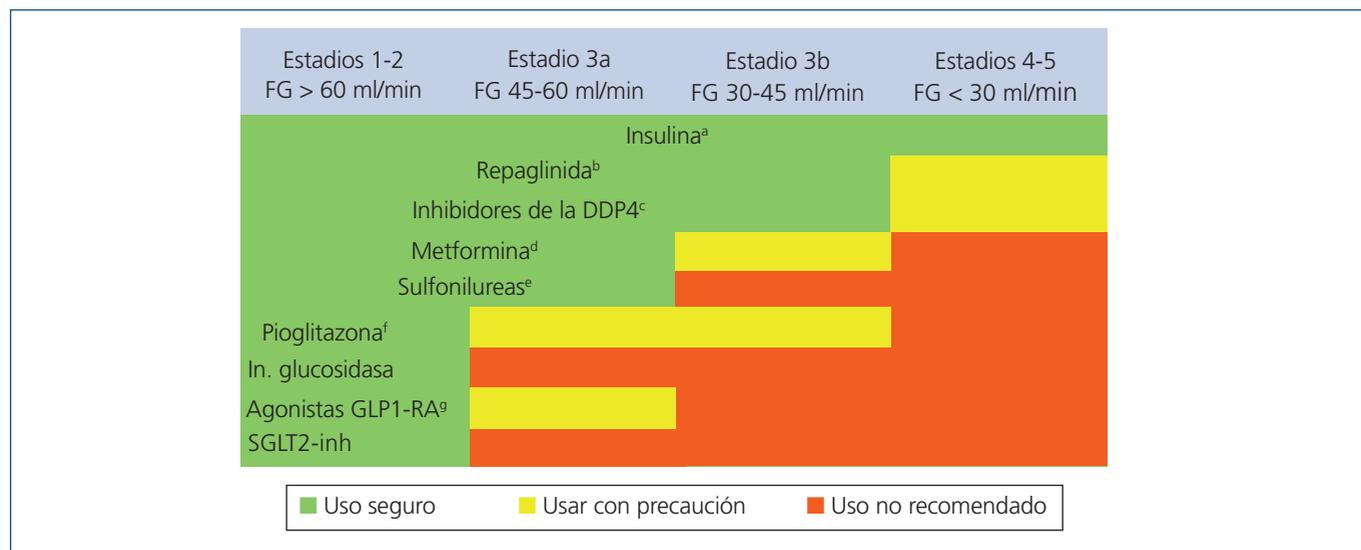


Figura 2. Indicación de fármacos antidiabéticos según el grado de insuficiencia renal.

DPP4: dipeptidil peptidasa-4; FG: filtrado glomerular; GLP1-RA: *glucagon-like peptide-1 receptor agonists* («agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón»); SGLT2-inh: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

^a Suele ser necesario reducir la dosis de insulina conforme disminuye el FG. ^b Poca experiencia de uso en diálisis. ^c Requieren ajuste de dosis, salvo linagliptina. Poca experiencia en diálisis; saxagliptina no tiene indicación en estadio 5. ^d Reducir dosis de metformina al 50 % con FG 30-45 ml/min. Monitorizar periódicamente la función renal. Suspender si enfermedad intercurrente con riesgo de deshidratación o hipoxia, o con fármacos nefrotóxicos (contrastes radiyodados). ^e En estadio 3a usar preferentemente gliclazida, gliquidona o (ajustando dosis) glipizida. Usar glibenclámda, ajustando la dosis, solo si FG > 60 ml/min. No usar glibenclámda. ^f En teoría puede usarse incluso en diálisis, pero la retención hidrosalina no hace recomendable su uso con FG < 60 ml/min. ^g Exenatida (reduciendo la dosis a 10 µg/día) y lixisenatida pueden usarse con precaución en pacientes con FG entre 30 y 50 ml/min.

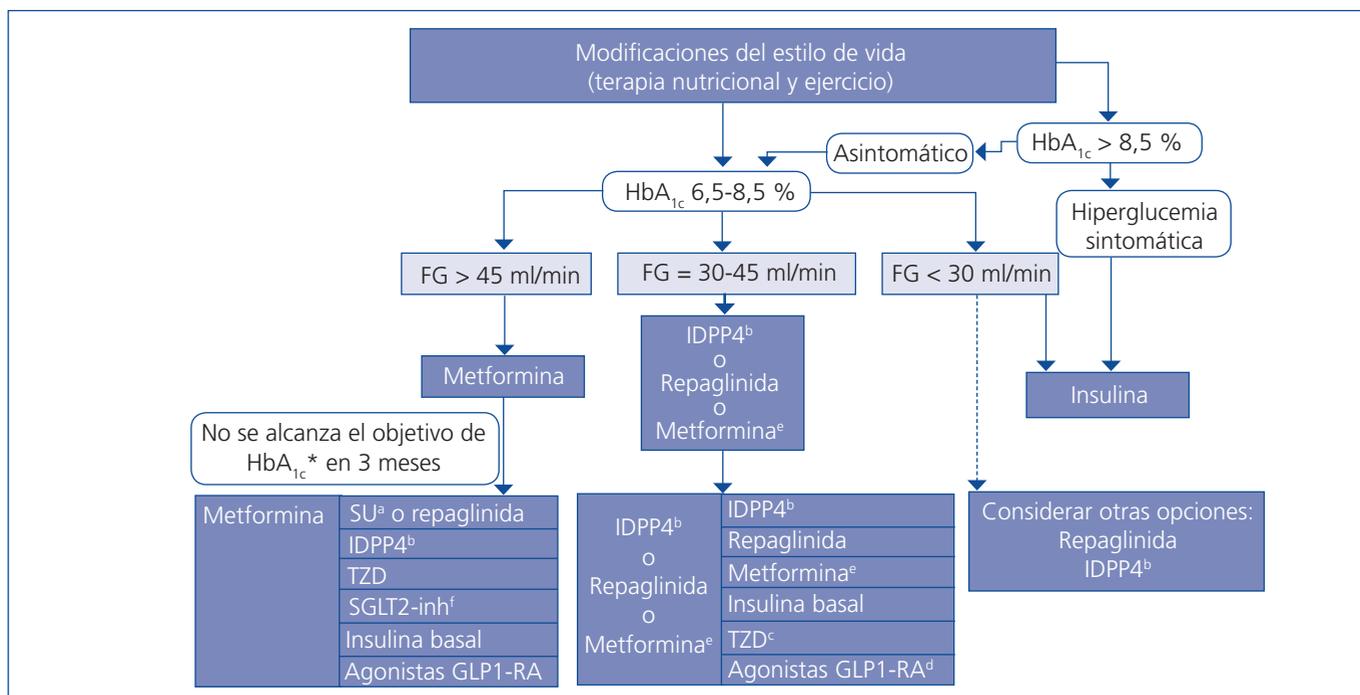


Figura 3. Algoritmo terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica.

FG: filtrado glomerular; GLP1-RA: *glucagon-like peptide-1 receptor agonists* («agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón»); HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; SGLT2-inh: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas.

^a Evitar glibenclamida. Usar gliclazida, glipizida o gliquidona. Usar glimepirida solo si el FG es > 60 ml/min. ^b Ajustar dosis, salvo linagliptina. ^c Vigilar retención hidrosalina. ^d Exenatida y lixisenatida: ajustar dosis. ^e Metformina: no recomendable en general; usar solo a mitad de dosis y monitorizando función renal. ^f No recomendados si FG < 60 ml/min.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sicree R, Shaw JE, Zimmet PZ. The global burden of diabetes En: Gan D, editor. Diabetes Atlas. 2nd ed., Brussels: International Diabetes Federation; 2003. p. 15-71.
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet 2012;379:165-80.
- The global challenge of diabetes. Lancet 2008;371:1723.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. Diabetologia 2012;55:88-93.
- Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, Grupo de Estudio EPIRCE. Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en España: resultados del estudio EPIRCE. Nefrología 2010;30:78-86.
- Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Díez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-de la Puente J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. BMC Nephrol 2013;14:46.
- Martínez-Castelao A, de Alvaro F, Górriz JL. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. Kidney Int Suppl 2005;S20-4.
- Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG, DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. Kidney Int 2006;69:2057-63.
- Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). Med J Aust 2006;185:140-4.
- KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2007;49(2 Suppl 2):S12-54.
- Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1989;4:859-63.
- Humphrey LL, Ballard DJ, Frohner PP, Chu CP, O'Fallon WM, Palumbo PJ. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A population-based study in Rochester, Minnesota. Ann Intern Med. 1989;111:788-96.
- De Pablos-Velasco PL, Ampudia-Blasco FJ, Cobos A, Bergonon S, Pedrianes P, en representación del Grupo de Investigadores DIABIR. Estimated prevalence of chronic renal failure among patients with type 2 diabetes in Spain Med Clin (Barc) 2010;134:340-5.
- Lorenzo V, Martín Urcuyo B. Análisis epidemiológico del incremento de insuficiencia renal asociada a diabetes mellitus tipo 2. Nefrología 2000;20 Supl 5:77-81.
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, de Alvaro F, Cases A, Luño J, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: The MERENA observational cohort study. BMC Nephrol 2011;12:53.
- Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. Documento de consenso SEN-SEMFYC sobre enfermedad renal crónica. Nefrología 2008;28:273-82.
- SENEFRO. Documento de consenso 2012 de diez sociedades científicas sobre la enfermedad renal crónica [Accessed: Oct 4, 2013]. Available at: http://www.senefro.org/modules/news/images/v._5.doc_consenso_final__131212_copy1.pdf
- KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Chapter 1: Definition and classification of CKD. Kidney Int Suppl 2013;3:19-62.

19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
20. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86.
21. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
22. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
23. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
24. Ruggenenti P, Gambará V, Perna A, Bertani T, Remuzzi G. The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: Predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2336-43.
25. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63:225-32.
26. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.
27. Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJ, Wetzels JF, de Zeeuw D, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2582-90.
28. House AA, Ronco C. The burden of cardiovascular risk in chronic kidney disease and dialysis patients (cardiorenal syndrome type 4). *Contrib Nephrol* 2011;171:50-6.
29. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
30. McLean DL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Treatment and blood pressure control in 47,964 people with diabetes and hypertension: A systematic review of observational studies. *Can J Cardiol.* 2006;22:855-60.
31. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Prieto Díaz MA, Banegas Banegas JR, Gonzalez-Segura Alsina D, et al.; en representación del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Atención Primaria (Grupo HTA/SEMERGEN) y de los investigadores del Estudio PRESCAP 2010. Control de la presión arterial en la población española asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2010. *Med Clin (Barc)* 2012;139:653-61.
32. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: Treatment implications for clinical practice. *Hypertension* 2013;61:964-71.
33. Gorostidi M, de la Sierra A, González-Albarrán O, Segura J, de la Cruz JJ, Vinyoles E, et al. Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *Hypertens Res* 2011;34:1185-9.
34. Appel LJ, Wright Jr JT, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918-29.
35. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
36. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S4-10.
37. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748-54.
38. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
39. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
40. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
41. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010;160:785-94. e10.
42. Ansari A, Thomas S, Goldsmith D. Assessing glycemic control in patients with diabetes and end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:523-31.
43. De Boer MJ, Miedema K, Casparie AF. Glycosylated haemoglobin in renal failure. *Diabetologia* 1980;18:437-40.
44. Scott MG, Hoffmann JW, Meltzer VN, Siegfried BA, Chan KM. Effects of azotemia on results of the boronate-agarose affinity and ion-exchange methods for glycosylated hemoglobin. *Clin Chem* 1984;30:896-8.
45. Wettre S, Lundberg M. Kinetics of glycosylated haemoglobin in uraemia determined on ion-exchange and affinity chromatography: No increase in the rate of glycosylation. *Diabetes Res* 1986;3:107-10.
46. Paisey R, Banks R, Holton R, Young K, Hopton M, White D, et al. Glycosylated haemoglobin in uraemia. *Diabet Med.* 1986;3:445-8.
47. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:297-307.
48. Riveline JP, Teynie J, Belmouaz S, Franc S, Dardari D, Bauwens M, et al. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: Use of a continuous glucose monitoring system. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2866-71.
49. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(4 Suppl 3):S1-53.
50. Tzamaloukas AH, Murata GH, Zager PG, Eisenberg B, Avasthi PS. The relationship between glycemic control and morbidity and mortality for diabetics on dialysis. *ASAIO J* 1993;39:880-5.
51. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1121-7.
52. Biesenbach G, Raml A, Schmekal B, Eichbauer-Sturm G. Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003;20:642-5.
53. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17:365-70.
54. Horton ES, Johnson C, Lebovitz HE. Carbohydrate metabolism in uremia. *Ann Intern Med* 1968;68:63-74.
55. Miller WG. Reporting estimated GFR: A laboratory perspective. *Am J Kidney Dis* 2008;52:645-8.
56. Bousageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
57. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
58. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

59. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
60. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
61. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
62. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
63. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Manas L, González-Sarmiento E, et al.; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2013;140:134. e1-12.
64. McMurray SD, Johnson G, Davis S, McDougall K. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 2002;40:566-75.
65. Oomichi T, Emoto M, Tabata T, Morioka T, Tsujimoto Y, Tahara H, et al. Impact of glycemetic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: A 7-year observational study. *Diabetes Care* 2006;29:1496-500.
66. Tascona DJ, Morton AR, Toffelmire EB, Holland DC, Iliescu EA. Adequacy of glycemetic control in hemodialysis patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2247-51.
67. Williams ME, Lacson Jr E, Teng M, Ofsthun N, Lazarus JM. Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: Characteristics, glycemetic control, and survival. *Kidney Int* 2006;70:1503-9.
68. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al.; Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp* 2011;211:147-55.
69. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: The safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011;118:c380-3.
70. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
71. Alonso-García A, Moreno Gómez R, Miranda Guardiola F, Artola-Menéndez S, Lisboa-Gil A, Sociedad Española de Cardiología; Sociedad Española de Diabetes. Control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tratados mediante procedimientos de cardiología intervencionista. Grupo de Trabajo de Corazón y Diabetes. Sociedad Española de Cardiología. Sociedad Española de Diabetes. *Med Clin (Barc)* 2012;138:207. e1-5.
72. Skillman TG, Feldman JM. The pharmacology of sulfonylureas. *Am J Med* 1981;70:361-72.
73. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: A comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389-94.
74. Skoff RA, Waterbury NV, Shaw RF, Egge JA, Cantrell M. Glycemic control and hypoglycemia in Veterans Health Administration patients converted from glyburide to glipizide. *J Manag Care Pharm* 2011;17:664-71.
75. Rosenkranz B. Pharmacokinetic basis for the safety of glimepiride in risk groups of NIDDM patients. *Horm Metab Res* 1996;28:434-9.
76. Malaisse WJ. Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management: A review of pharmacokinetic and clinical trial data. *Drugs R D* 2006;7:331-7.
77. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 2012;36:1067-73.
78. Tuerk TR, Bandur S, Nuernberger J, Kribben A, Mann K, Philipp T, et al. Gliquidone therapy of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2008;70:26-32.
79. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin anti-diabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-8.
80. Hasslacher C, Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003;26:886-91.
81. Schneider CA, Ferrannini E, Defronzo R, Scherthner G, Yates J, Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:182-7.
82. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-8.
83. Short R. Fracture risk is a class effect of glitazones. *BMJ* 2007;334:551.
84. Azoulay L, Yin H, Filion KB, Assayag J, Majdan A, Pollak MN, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: Nested case-control study. *BMJ* 2012;344:e3645.
85. Charpentier G, Riveline JP, Varoud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000;26 Suppl 4:73-85.
86. Mikhail N. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2012;124:138-44.
87. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:545-55.
88. Lukashovich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: A prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:947-54.
89. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchowar L, Gause-Nilsson I, et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: A randomized controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract* 2011;65:1230-9.
90. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin(*). *Diabetes Obes Metab* 2011;13:939-46.
91. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013;36:237-44.
92. Ficha técnica de lixisenatida [accessed: Sep 15, 2013]. Available at: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130201125120/anx_125120_e
93. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:262-74.
94. Ficha técnica de dapagliflozin [accessed: Sep 15, 2013]. Available at: <http://www.emea.europa.eu/>
95. Park J, Lertdumrongluk P, Molnar MZ, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Glycemic control in diabetic dialysis patients and the burnt-out diabetes phenomenon. *Curr Diab Rep* 2012;12:432-9.
96. Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:811-23.
97. Martínez-Castelao A, Solà E, Morillas C, Jover A, Górriz JL, Coronel F. Insuficiencia renal en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr* 2012;59 Supl 3:20-9.
98. Shrishrimal K, Hart P, Michota F. Managing diabetes in hemodialysis patients: Observations and recommendations. *Cleve Clin J Med* 2009;76:649-55.
99. Almalki MH, Altuwajiri MA, Almethel MS, Sirrs SM, Singh RS. Subcutaneous versus intraperitoneal insulin for patients with diabetes mellitus on continuous ambulatory peritoneal dialysis: Meta-analysis of non-randomized clinical trials. *Clin Invest Med* 2012;35:E132-43.
100. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Cisneros A, Vicente-Martinez M, Furlong MD, et al. Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit Dial Int* 2009;29:422-32.
101. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.