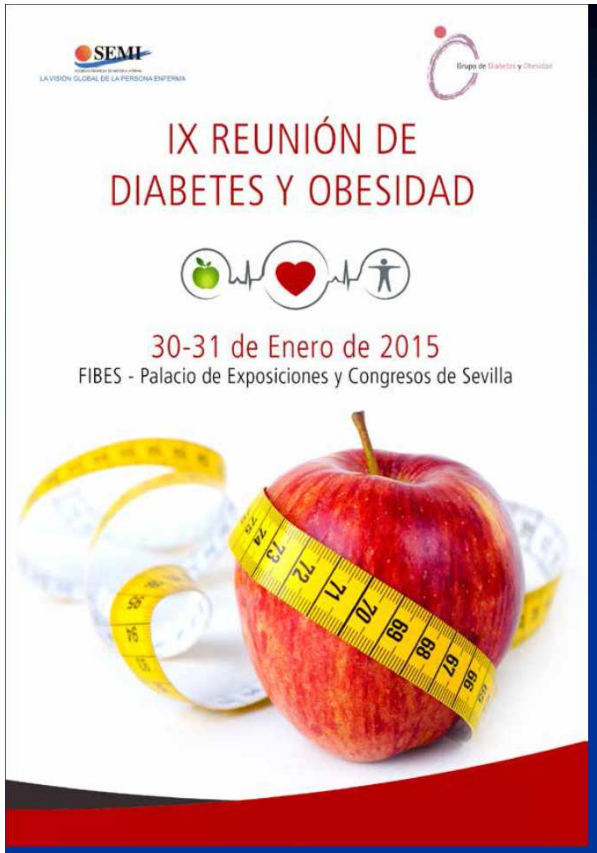


INSUFICIENCIA RENAL CRONICA Y DIABETES MELLITUS

Alberto Martínez Castelao.
Hospital U. Bellvitge. Hospitalet LI.
IDIBELL. Universitat de Barcelona.

Sociedad Española de Nefrología

geendiab Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética

AGENDA

1. **ERC en España**
2. DM como causa de ERC
3. Evaluación clínica del paciente diabético con ERC:
   - Velocidad progresión del daño renal
   - Dgco diferencial ERC vs IRA
   - Despistage de otra nefropatía no diabética
   - Complicaciones micro-macroangiopatía
4. Manejo clínico del paciente diabético con ERC
   Guías, Documentos consenso y Recomendaciones Clínicas Prácticas
5. Intervención multifactorial-multidisciplinar
6. Mensajes para casa

Pronóstico de ERC por IFR y categorias de Albuminuria: KDIGO 2012				Categorias de Albuminuria Descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Aumento normal o	Aumento moderado	Aumento Severo
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías de IFR, Descripción y Alcance (mL/min/1,73 m2	G1	Normal o elevado	>90			
	G2	Descenso leve	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-	30-44			
	G4	Descenso severo	15-29			
	G5	Fallo renal	<15			

EPIRCE

Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España

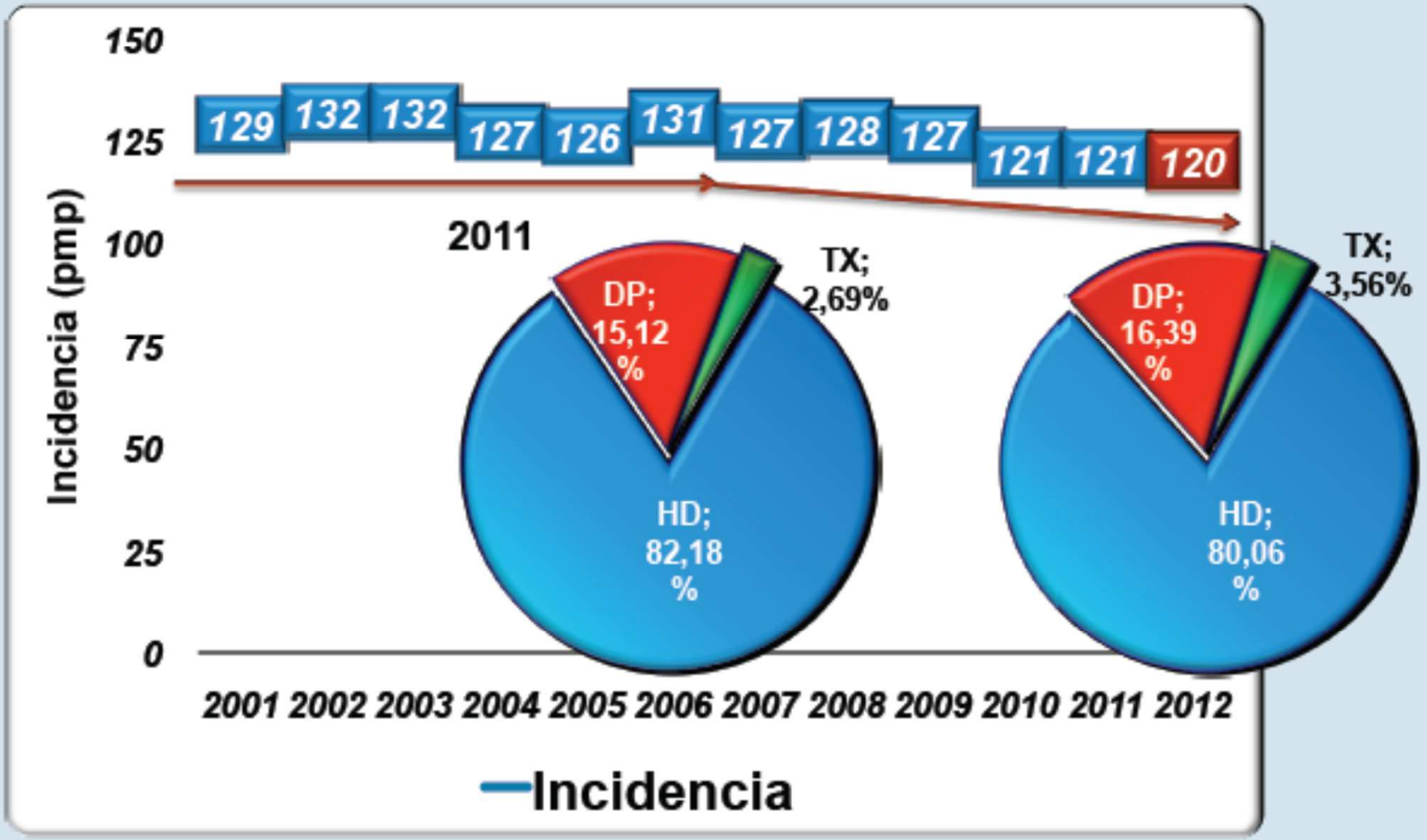
Sociedad Española de Nefrología

CKD stage (K/DOQI)	Total %	Men %	Female %
Stage 1 (GFR>=90)	0.99	1.44	0.58
Stage 2 (GFR 60-89)	1.34	1.34	1.34
Stage 3 GFR 30-59	6.53	5.45	7.51
a 45-59	5,45	4,7	6,2
b 30-44	1,08	0,8	1,4
Stage 4GFR 15-29	0.27	0.39	0.16
Stage 5 GFR <15	0.03	0	0.05
Total CKD	9.16	8.62	9.65
N	2746	1302	1444

6,83 %

Otero A et al. EPIRCE Study Group. Nefrologia. 2010;30(1):78-86

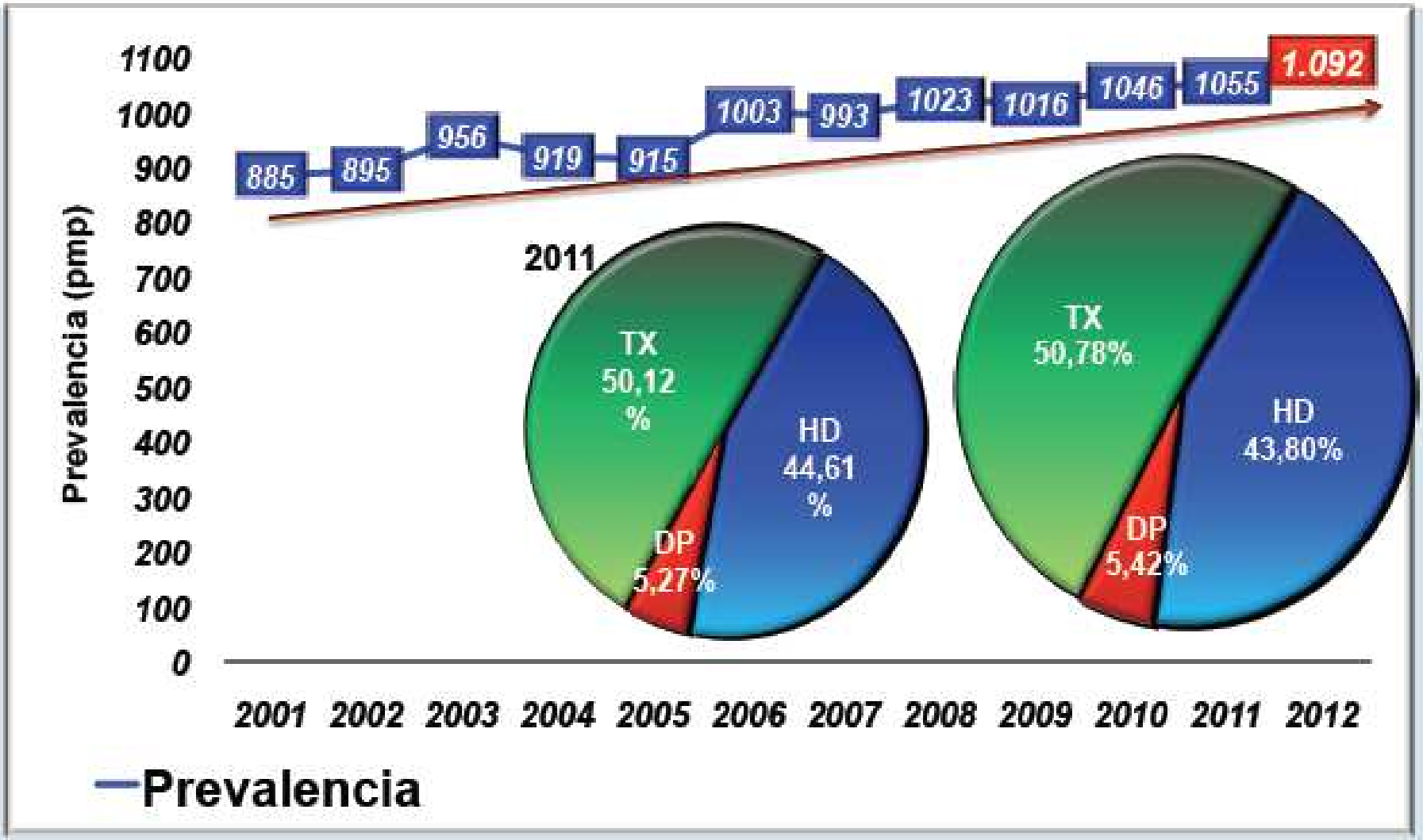
Evolución de la incidencia



Registros Autonómicos de Enfermos Renales

Evolución de la Prevalencia

Incidencia | Prevalencia | Trasplante | Mortalidad | Supervivencia



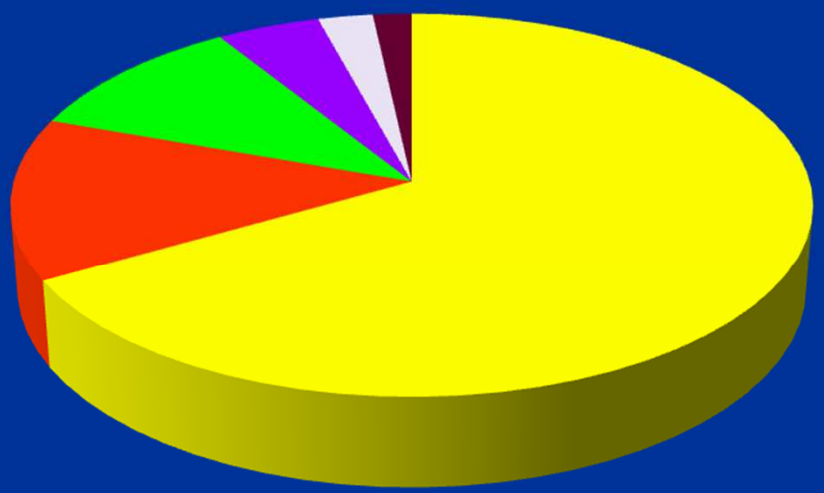
AGENDA

1. ERC en España
2. **DM como causa de ERC**
3. Evaluación clínica del paciente diabético con ERC:
   - Velocidad progresión del daño renal
   - Dgco diferencial ERC vs IRA
   - Despistage de otra nefropatía no diabética
   - Complicaciones micro-macroangiopatía
4. Manejo clínico del paciente diabético con ERC
   Guías, Documentos consenso y Recomendaciones Clínicas Prácticas
5. Intervención multifactorial-multidisciplinar
6. Mensajes para casa

ClinicalTrials.gov

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

Ongoing Clinical Trials on Diabetes 29-01-15



N= 7946- 12015

N= 1633- 2287

N= 1337- 1874

N= 561 - 3483

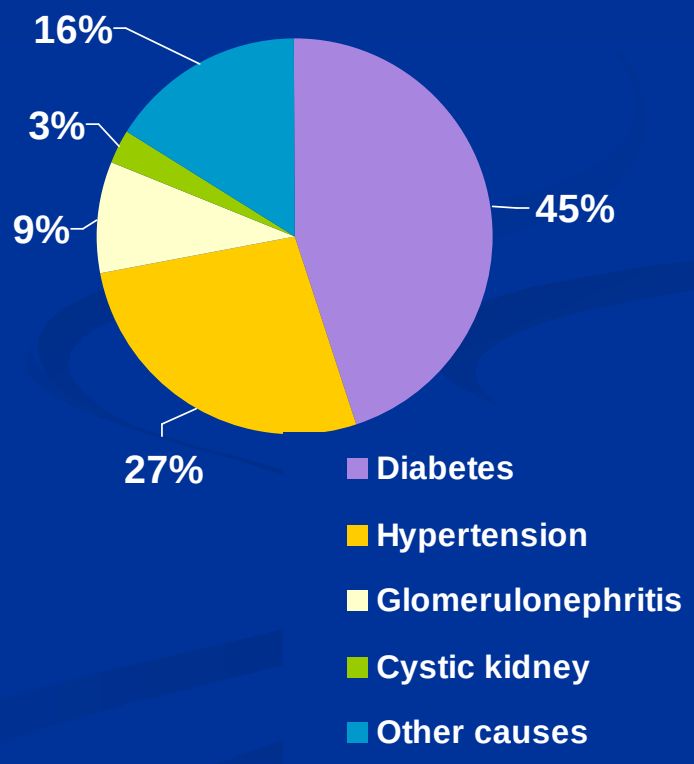
N= 297 - 442

N= 210 - 297

Incidence of end-stage renal disease

- 45% of new cases of ESRD are attributed to diabetes
- Patients with diabetes account for 53% of new dialysis treatments for ESRD
- In 2003, over $25 billion in public and private funds was used to treat kidney failure
- Minorities experience higher than average rates of nephropathy and kidney disease

Incidence of ESRD resulting from primary diseases (2003)



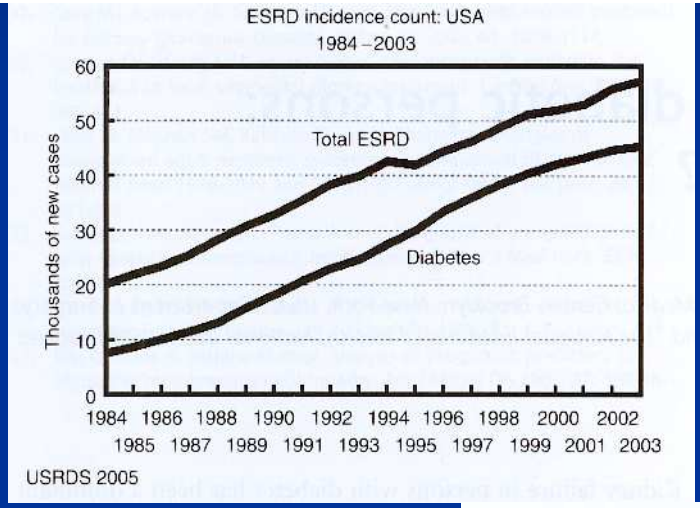
USRDS Annual Data Report, 2005.

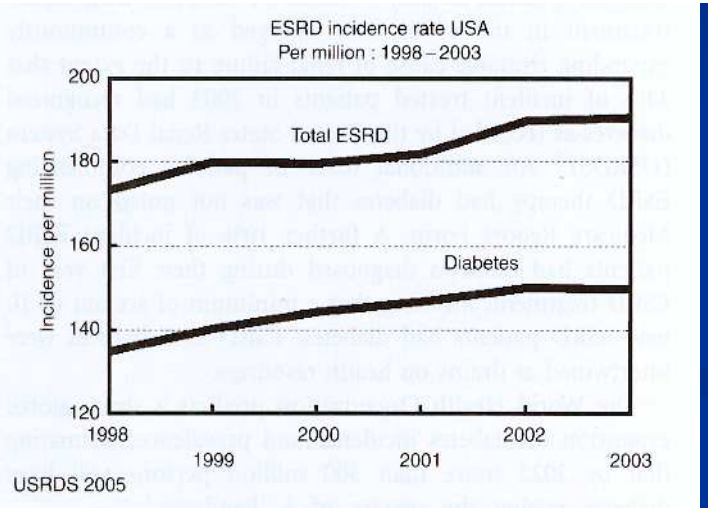
http://www.kidney-international.org

End-stage renal disease in diabetic persons: Is the pandemic subsiding?

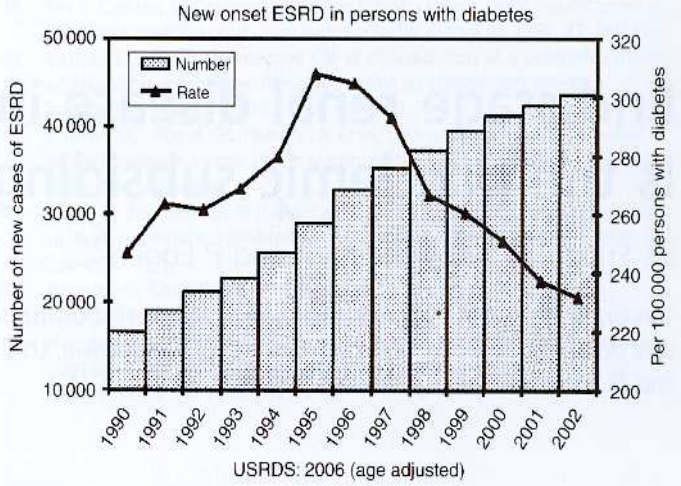
EA Friedman[1], AL Friedman[2] and P Eggers[3]

[1]Department of Medicine, State University of New York, Downstate Medical Center, Brooklyn, New York, USA; [2]Department of Surgery, Yale University, School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA and [3]The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Maryland, USA





Continuing increase of ESRD new cases 1984-2003



Leveling off to the epidemic of ESRD

Kidney Int 2006; 70 (suppl 104): s51-s54

New Insights II in ESRD: Progression of Chronic Kidney Disease

Guest Editors: Pedro Aljama, Manuel Arias, Aleix Cases, Joan Fort, Ángel L.M. de Francisco, Alberto Martínez-Castelao, and Manuel Praga

Official Journal of the International Society of Nephrology

kidney INTERNATIONAL

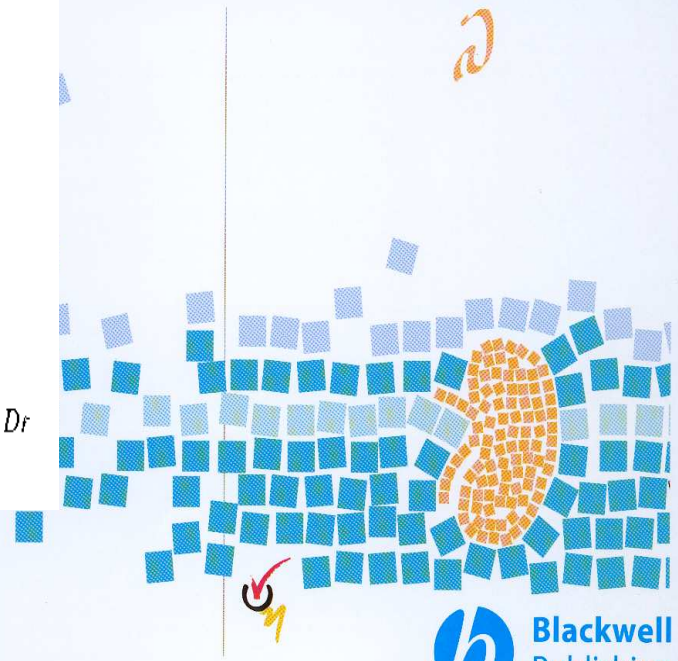
Supplement No. 99, December 2005

Kidney International, Vol. 68, Supplement 99 (2005), pp. S20–S24

Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain

ALBERTO MARTÍNEZ-CASTELAO, FERNANDO DE ALVARO, and JOSÉ LUIS GÓRRIZ

Hospital Universitario Bellvitge, IDIBELL, Hospitalet Llobregat, Barcelona, Spain; H.U. La Paz, Madrid, Spain; and H.U. Dr Peset, Valencia, GEENDIAB, SEN, Spain

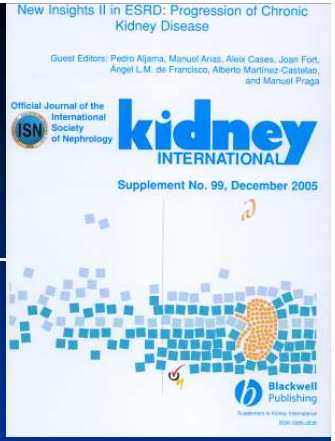


Blackwell Publishing

Supplement to Kidney International

ISSN 0085-2538

DIABETIC NEPROPATHY.



- In type-2 DM, 20 – 40% of patients present **malb** after 10-15 y. of DM diagnostic.
- DN Prevalence in Spain:

  DM-1 23% (14% malb / 5% proteinuria / 4% RF)

  DM-2 35% (23% malb / 5% proteinuria / 7% IRF)

44,250,000 people (april 2006)

> 15-33,000 type 1 DN p.

600-880,000 type 2 DN p.

- Relative **Risk of developing CKD 25 times** superior with regard to non-diabetic population.

Kidney International, Vol. 68, Supplement 99 (2005), pp. S20–S24

Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain

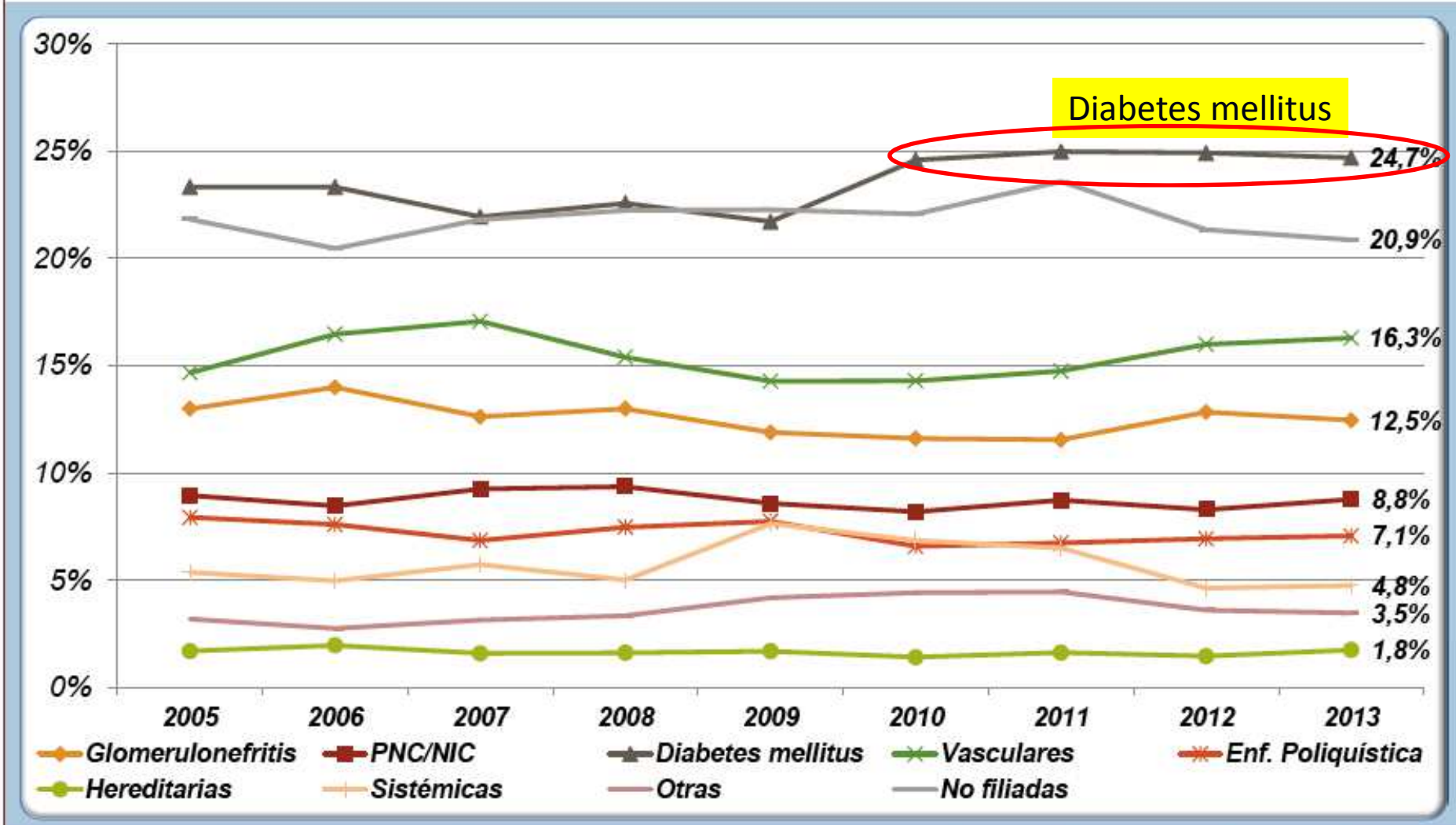
ALBERTO MARTÍNEZ-CASTELAO, FERNANDO DE ALVARO, and JOSÉ LUIS GÓRRIZ

Hospital Universitario Bellvitge, IDIBELL, Hospitalet Llobregat, Barcelona, Spain; H.U. La Paz, Madrid, Spain; and H.U. Dr Peset, Valencia, GEENDIAB, SEN, Spain

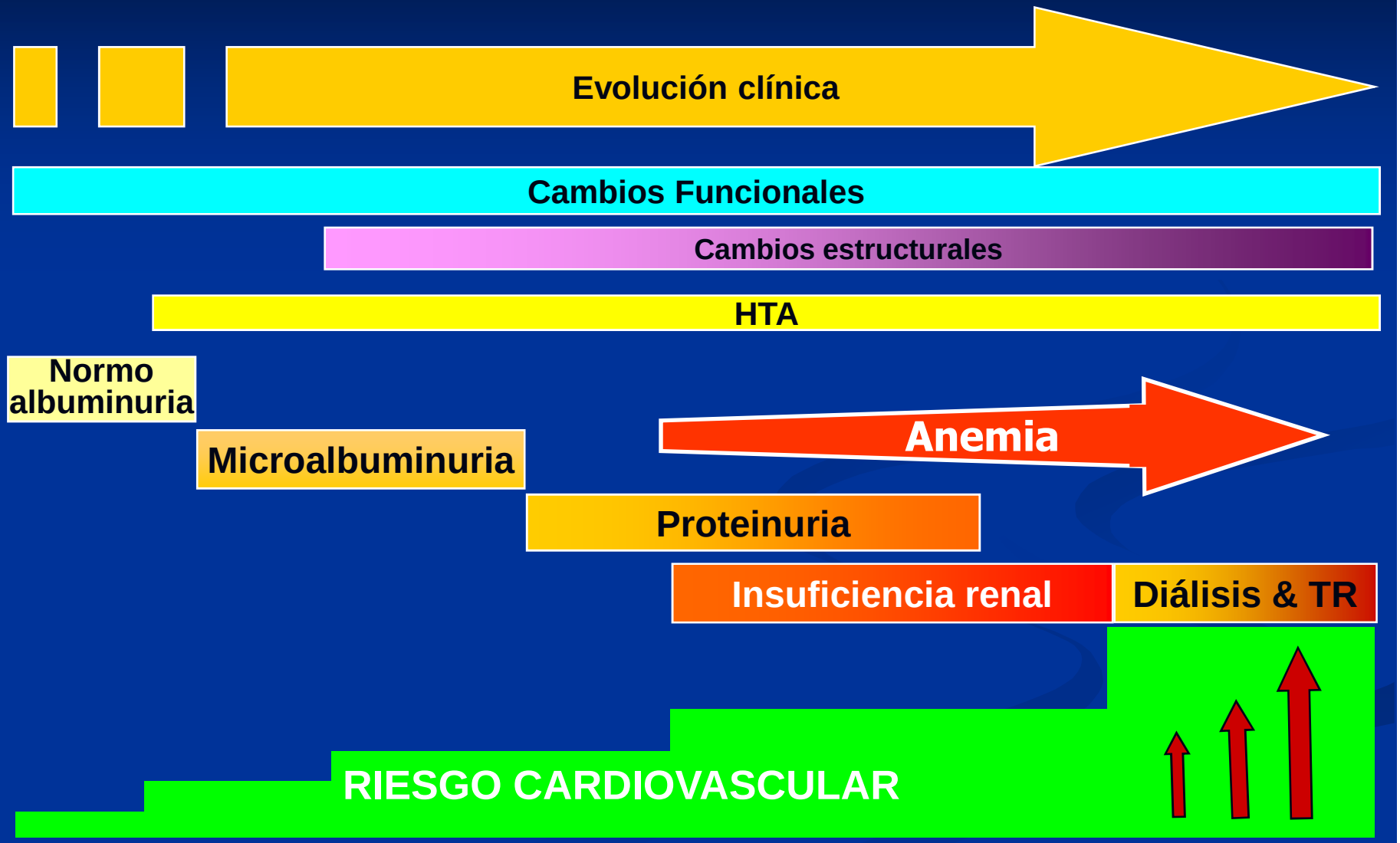
Registros Autonómicos de Enfermos Renales

Causas de Enfermedad Renal Primaria en mayores de 15 años

Incidencia | Prevalencia | Trasplante | Mortalidad | Supervivencia



Progresión de ND en DM-2



Modified from Mogensen, Am J Kid Dis 2001; 37 (Supl 2) S2-S6

Morbimortalidad en Enfermedad MERENA REnal en pacieNtes diAbéticos y no diabéticos

Diabetics vs non diabetics Analytic data (I)

	Non Diabetics 672 (60 %)	Diabetics 443 (40 %)	p
Age y	66 ± 14	69 ± 10	**0.0001**
Previous follow-up	51 ± 64	38 ± 45	**0.0001**
Creatinine at base-line mg/dl	2.5 ± 0.7	2.3 ± 0.7	**0.012**
GFR Cockroft, ml/in	30 ± 10	33 ± 11	**0.0001**
Proteinuria, gr/d	0.9 ± 1.2	1.7 ± 2.2	**0.0001**
Cholesterol, mg/dl	198 ± 40	188 ± 42	**0.0001**
LDL-c, mg/dl	120 ± 36	108 ± 37	**0.0001**
Hemoglobin, g/dl	12.8 ± 1.5	12.7 ± 1.8	0.48
Ferritin, ng/ml	156 ± 165	159 ± 143	0.75
Albumin, g/dl	4.0 ± 0.3	3.9 ± 0.4	**0.0001**

Martínez-Castelao A et al.BMC Nephrol. 2011 Oct 5;12:53. doi: 10.1186/1471-2369-12-53

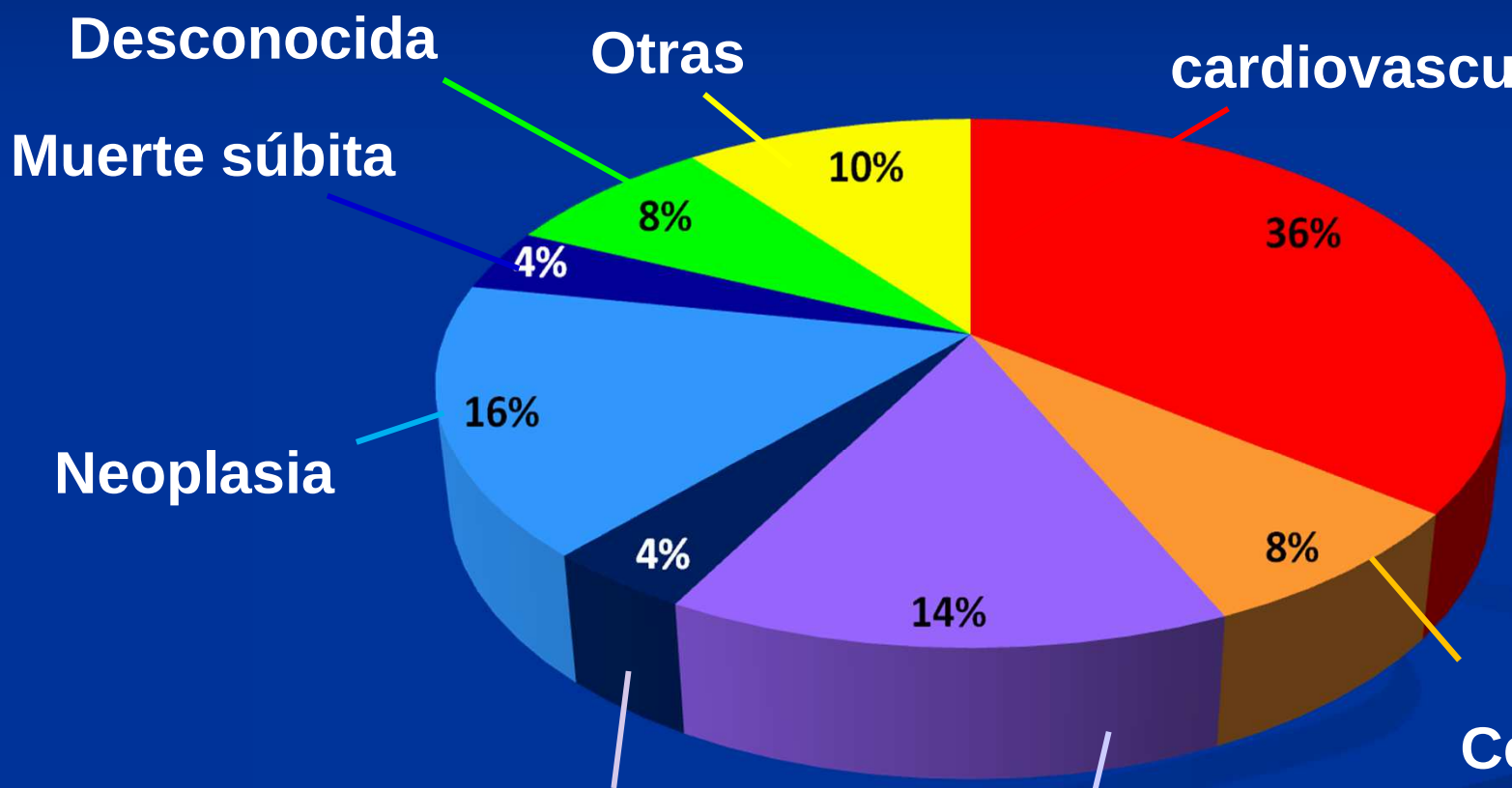
Associated Cardio-Vascular risk factors

	Non Diabetics 670 (60 %) %	Diabetics 440 (40 %) %	p
Gender male	61	67	0.048
Cardiovascular illn.*	31	48	0.0001
Dyslipidemia**	64	78	0.0001
CHD ***	14	20	0.007
Perypheral vasc	11	30	0.0001
Cerebrovascular illn.	11	13	0.15
Smokers	11	9	0.10
Heart failure	31	48	0.001

- * cardiovascular d: ischemic cardiop., CVA, peryphr. Vasculop..
- ** Dyslipemia: t-chol> 200, TG > 150, LDL-c > 100
- *** angina or AMI.

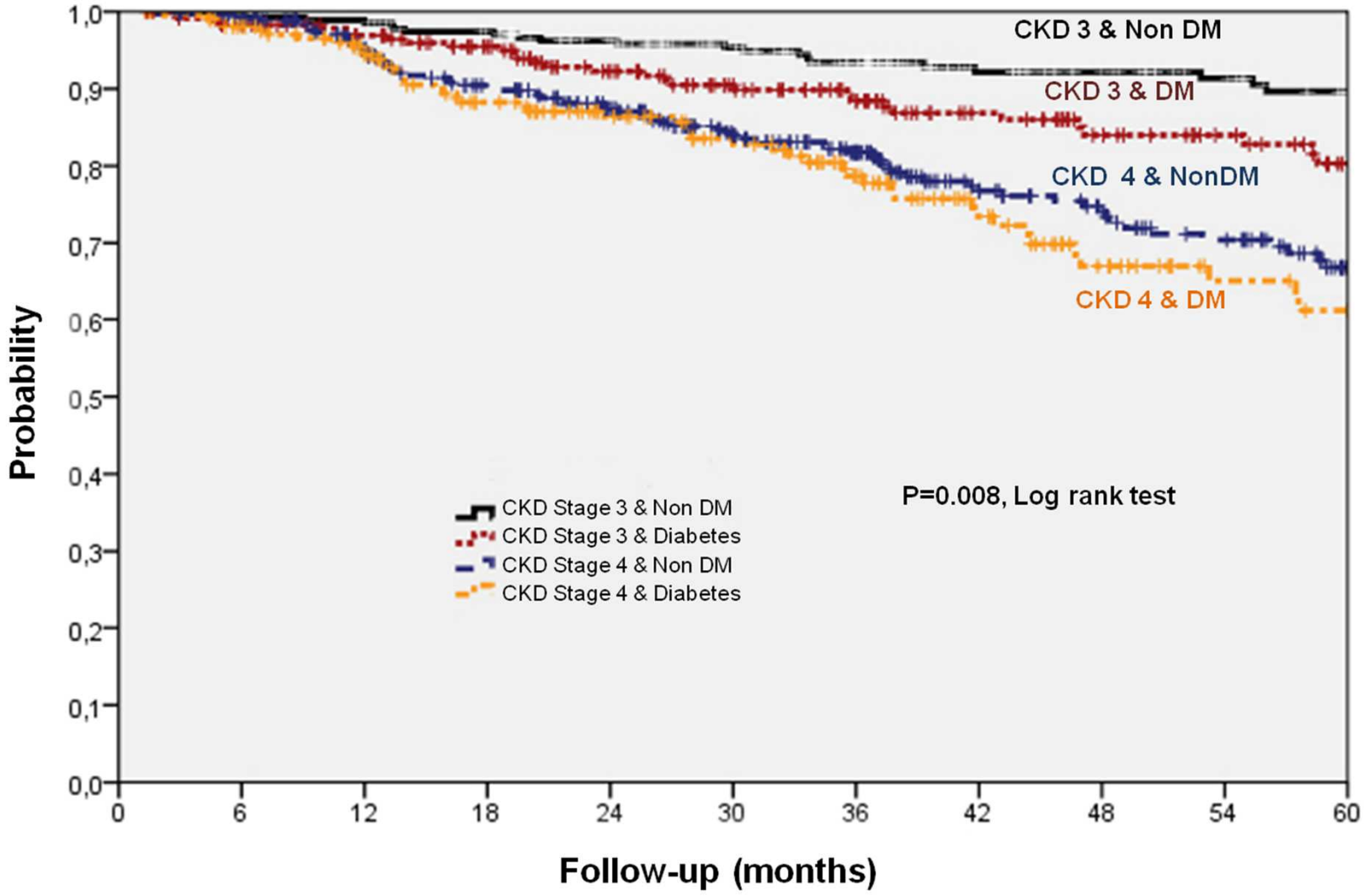
Causas de Muerte

n=182



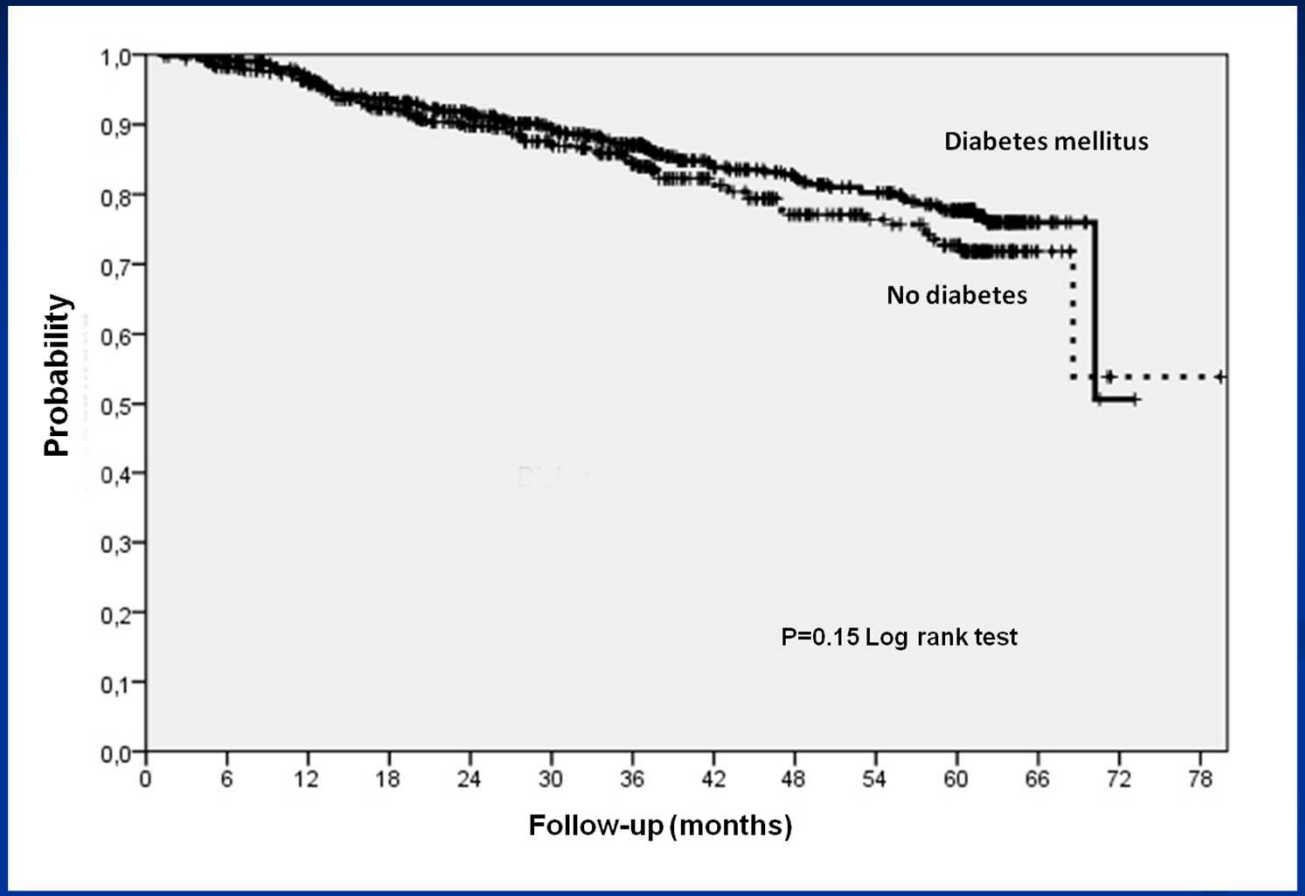
Górriz JL, Mnez Castelao A et al (submitted)

Estudio MERENA: Supervivencia a 5 años



Górriz JL, Mnez Castelao A et al (submitted)

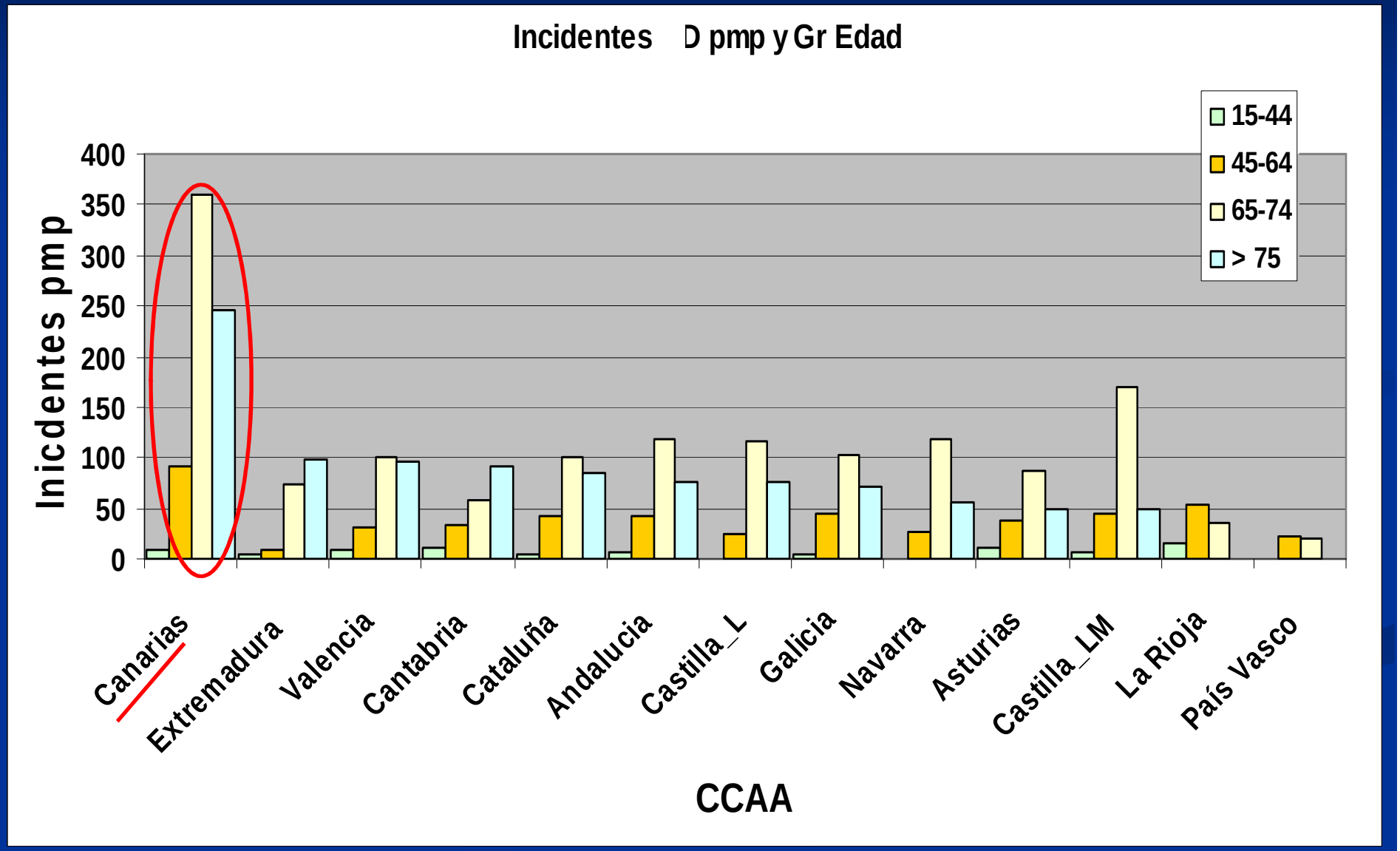
Supervivencia KM según DM o no DM



	Probabilidad a 1 año	Probabilidad a 2 años	Probabilidad a 3 años	Probabilidad a 4 años	Probabilidad a 5 años
No DM	0.97	0.92	0.87	0.83	0.78
DM	0.96	0.90	0.84	0.77	0.73

Górriz JL, Mnez Castelao A et al (submitted)

Incidentes en Diálisis, Año 2006, con diagnóstico de DM pmp y por grupos de edad



Taula 1. Pacients que inicien TSR a causa de la DM, nombre de pacients amb DM a Catalunya i taxa de pacients DM que inicien TSR. Període 1994-2010

	Any																
	94	**95**	**96**	**97**	**98**	**99**	**00**	**01**	**02**	**03**	**04**	**05**	**06**	**07**	**08**	**09**	**10**
ND tipus 1	23	33	34	20	37	35	41	33	16	25	22	21	25	27	24	23	-
ND tipus 2	96	101	116	147	127	140	140	152	186	197	189	187	183	182	182	188	-
ND per DM secundària	0	1	0	0	2	2	0	1	1	0	3	2	1	1	0	2	-
Total ND	**119**	**135**	**150**	**167**	**166**	**177**	**181**	**186**	**203**	**222**	**214**	**210**	**209**	**210**	**206**	**213**	**-**
Població Catalunya*	6,078	6,084	6,090	6,119	6,148	6,208	6,262	6,361	6,506	6,704	6,813	6,995	7,135	7,211	7,364	7,475	7,512
Prevalença DM (%)	**4,7**								**5,6**				**5,9**		**8**		**?**
Població DM estimada	285658								364361				420947		589126		
Taxa DM pmp	**417**								**557**				**496**		**350**		

* en milions d'habitans

ESCA

Espanya (estudi)

Generalitat Catalunya. RMRC 2010

AGENDA

1. ERC en España
2. DM como causa de ERC
3. **Evaluación clínica del paciente diabético con ERC**:
   - Velocidad progresión del daño renal
   - Dgco diferencial ERC vs IRA
   - Despistage de otra nefropatía no diabética
   - Complicaciones micro-macroangiopatía
4. Manejo clínico del paciente diabético con ERC
   Guías, Documentos consenso y Recomendaciones Clínicas Prácticas
5. Intervención multifactorial-multidisciplinar
6. Mensajes para casa

Targeting the mechanisms of injury in Diabetic Nephropathy

AGE and glucose

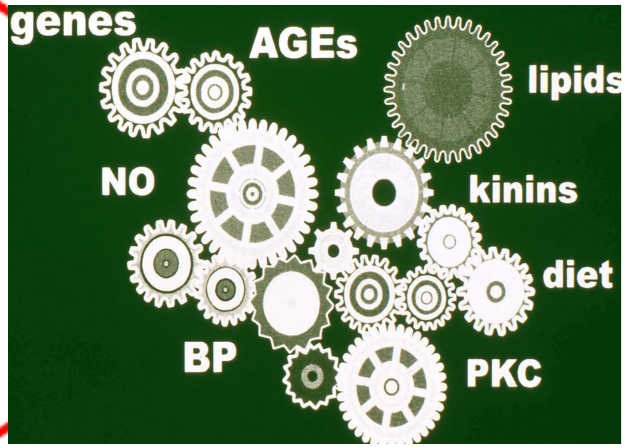
Renin-angiotensin system

Proliferation/Hypertrophy

Inflammation

Cell death

Matrix accumulation



Hyperlipidemia

Inflammation

Hypertension

Major therapeutic interventions in diabetes

- Blood Pressure (glucose) control
- ACE/ARB
- Statins
- Aspirin

Therapeutic targets in the management of Dibetic Nephropathy

Insuklin resistamce reduction
Inhibidor PTP1B
Inhibidor GSK-3

Advanced Glycation End prloducts inhibition (AGE)
Aminoguanidina
ALT-946
Piridoxamina
OPB-9195
LR-90
COL-8

Oxidative stress reduction
Epalrestat
Zopalrestat
Minalrestat

Antioxidants
Vitamines E y C
Apocinin, Boldin
Lipoic acid

Glucose Transport Inhibitors
T-1095

Bine Miorphogenic Protein BMP-7

Glycosaminoglicans
Sulodexide

Endothelin inhibitors
Avosentan, daru, atrasentan
LU-135252

Neutral endopeptidase inhibitors
Mapatrilat
CGS-26303

Cyclooxigenase-2 inhibitors
CS-58236

Prostayiclin analogues

IP-2334

Thromboxane A2 antagonists
S-1452
OKY-064

TGF-β antagonists
CAT-152
Monoclonal antibodies

CTGF antagonists
FG-3019
Oligonucleótidos antisense
Anticuerpos monoclonales

Inflammatory Cytokines Modulators
Etanercept
Infliximab
Pentoxifilina

VEGF antagonists
SU-5416
VEGFR-Tki
Ac. monoclonals

PDGF antagonists
STI-571

GH/IGF inhibitors
PTR-3173
G120K-PEG
JB3

Proteinkinase C inhibitors
Ruboxistaurina

NF-κB inhibitors
Pirolidin DTCM

MAPK inhibitors
PD-98059
SB-2035870

Vasopressin antagonists
OPC-21268

Other
GC-811007
Neuroprotectans

SRAA inhibitors-new strategies
Inh R dual AII-nefrilisina (ARNI)
Inh Aldosteron-sintasa CYP 11B2
LCI 699
Inh Aminopepª apstatin, ZGN201
Prorenin R block
ACE2 inhibition

EVALUACION DEL DIABETICO CON IR

- Velocidad de PROGRESION DE la ERC
- Diagnóstico diferencial de la ERC vs IRA vs IRA sobre IRC previa
- Detección de otra posible nefropatía no diabética
- Complicaciones Micro- Macrovasculares

EVALUACION DEL DIABETICO CON IR

1. PROGRESIÓN DE LA ERC

- El Cl creatinina subestima el grado de IR por:
  - Mala recogida de la orina
  - Falsa medición de la creatinina en orina: infecciones,fármacos, …
  - Masa muscular variable
- El paciente diabético puede requerir diálisis “adelantada” por ICCV o por desnutrición

Creatinina : 1.3 mg/dL (115 µmol/L)

FG: 100 ml/min/1.73m^2

FG: 50 ml/min/1.73m^2

Formulas derivadas de la creatinina para estimación de la función renal:

Filtrado glomerular estimado (MDRD y CKD-EPI)
Aclaramiento de creatinina estimado (Cockcroft-Gault)

- **Cockcroft-Gault**

$$ClCr\ (ml/min) = \frac{[140 - edad\ (años)] \times peso\ (Kg)}{[72 \times Cr\ (mg/dl)]}$$

(x 0,85 mujeres)

- **MDRD-4 (abreviada)**

$$FG\ (ml/min/1,73\ m^2) = 186 \times Cr^{-1,154} \times edad^{-0,203} \times (0,742 \text{ si se trata de una mujer y/o } 1,210 \text{ si se trata de un afroamericano})$$

- **CKD-EPI**

Raza blanca u otra	Creat	
Mujeres	≤ 62 (≤ 0,7)	$GFR = 144 \times (Scr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{Edad}$
	≤ 62 (≤ 0,7)	$GFR = 144 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{Edad}$
Varones	≤ 80 (≤ 0,9)	$GFR = 141 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{Edad}$
	≤ 80 (≤ 0,9)	$GFR = 141 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{Edad}$

www.senefro.org

Cálculos de las fórmulas en la en www.senefro.org

EVALUACION DEL DIABETICO CON IR

2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ERC VS IRA

- Nefrotoxicidad por contraste yodado
- " " aminoglucósidos, AINEs, diuréticos distales, IECA, ARA II, etc
- Cardiopatías: c. isquémica, ICCV, arritmias.
- IRA sobre IRC previa:
  - Prevención hidratación adecuada, stop IECA o ARA II s.p., calcioantagonistas, contrastes no iónicos.

EVALUACION DEL DIABETICO CON IR

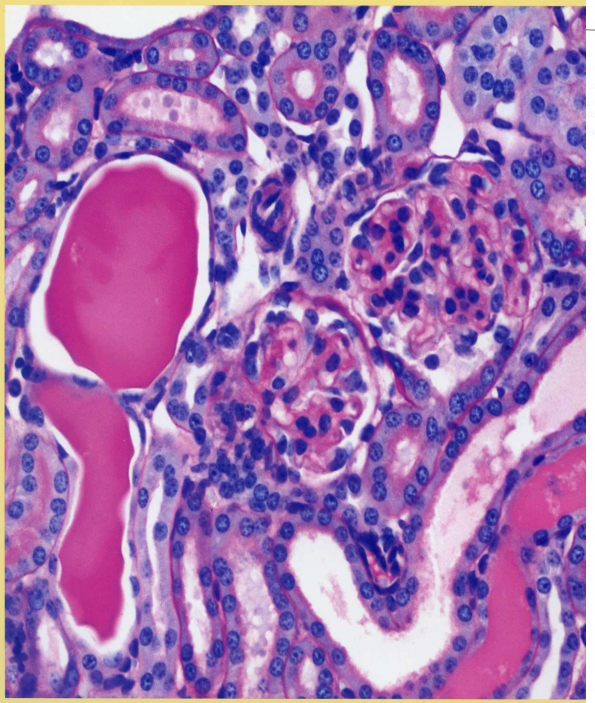
3. DETECCION DE NEFROPATIA NO DIABETICA:

- Nefropatías glomerulares
- Embolismos de colesterol
- Necrosis papilar
- Infección urinaria, Pielonefritis Ag, cistitis, prostatitis, abscesos prostático / renal
- Sepsis por gérmenes habituales / no habituales

April 2010
Vol. 21, No. 4
www.jasn.org

JASN

Journal of the American Society of Nephrology



ASN
LEADING THE FIGHT AGAINST KIDNEY DISEASE

New pathologic classification for diabetic nephropathy
Inactivation of EGF receptor inhibits collecting duct development
Spontaneous remission in membranous nephropathy

Table 1. Glomerular classification of DN

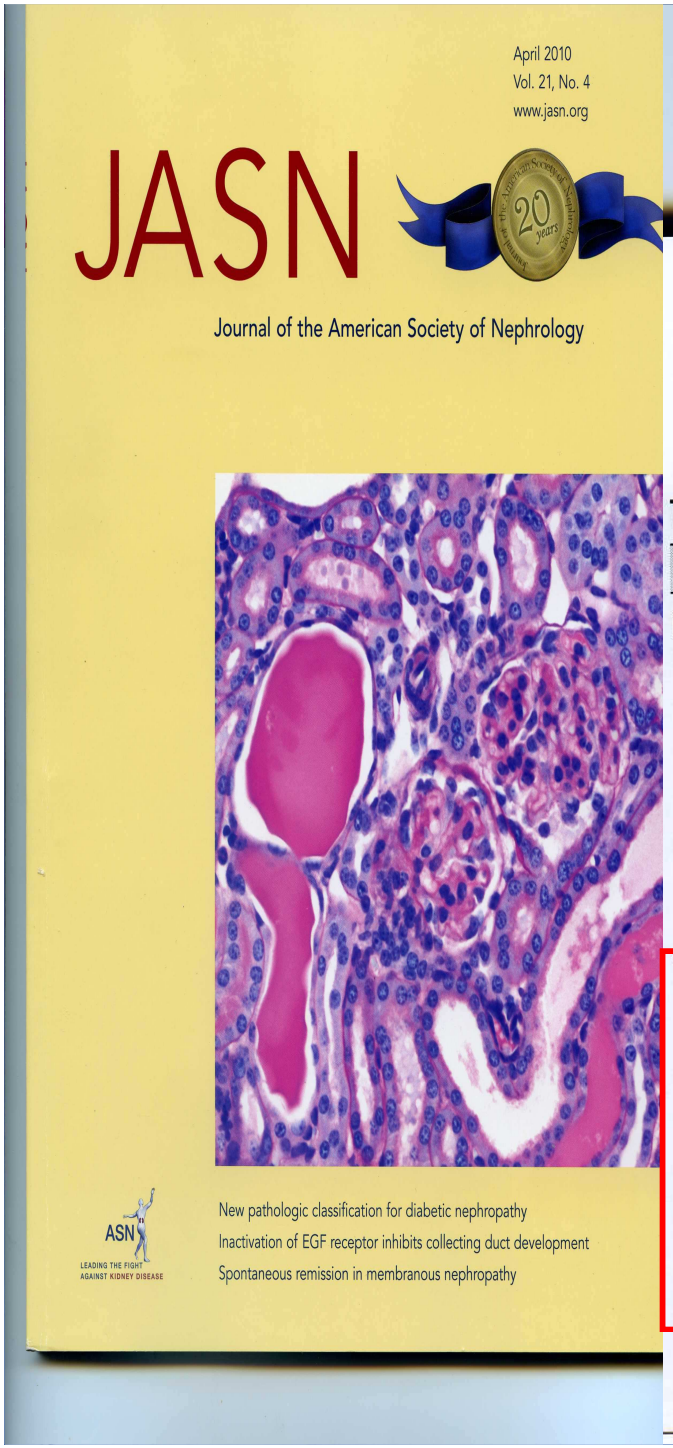
Class	Description	Inclusion Criteria
I	Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening	Biopsy does not meet any of the criteria mentioned below for class II, III, or IV GBM > 395 nm in female and >430 nm in male individuals 9 years of age and older[a]
IIa	Mild mesangial expansion	Biopsy does not meet criteria for class III or IV Mild mesangial expansion in >25% of the observed mesangium
IIb	Severe mesangial expansion	Biopsy does not meet criteria for class III or IV Severe mesangial expansion in >25% of the observed mesangium
III	Nodular sclerosis (Kimmelstiel–Wilson lesion)	Biopsy does not meet criteria for class IV At least one convincing Kimmelstiel–Wilson lesion
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis	Global glomerular sclerosis in >50% of glomeruli Lesions from classes I through III

LM, light microscopy.
[a]On the basis of direct measurement of GBM width by EM, these individual cutoff levels may be considered indicative when other GBM measurements are used.

Pathologic classification of Diabetic Nephropathy

Cohen Tervaert TW, Mooyart AL, Amman K,Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Nöel LH,Radhakrishnan J, Seshen SV, Bajema IM, Bruijn JA.

April 2010
Vol. 21, No. 4
www.jasn.org



Pathologic classification of Diabetic Nephropathy

Cohen Tervaert TW, Mooyart AL, Amman K,Cohen AH Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Nöel LH,Radhakrishnan J, Seshen SV, Bajema IM, Bruijn JA.

Table 2. Interstitial and vascular lesions of DN

Lesion	Criteria	Score
Interstitial lesions		
IFTA	No IFTA	0
	<25%	1
	25% to 50%	2
	>50%	3
interstitial inflammation	Absent	0
	Infiltration only in relation to IFTA	1
	Infiltration in areas without IFTA	2
Vascular lesions		
arteriolar hyalinosis	Absent	0
	At least one area of arteriolar hyalinosis	1
	More than one area of arteriolar hyalinosis	2
presence of large vessels	–	Yes/no
arteriosclerosis (score worst artery)	No intimal thickening	
	Intimal thickening less than thickness of media	
	Intimal thickening greater than thickness of media	

EVALUACION DEL DIABETICO CON IR

4. MICRO-MACROANGIOPATIA

- Micro: retino
  nefro
  neurop. sensitiva, motora, autonómica
- Macro:
  ateroesclerosis acelerada / prematura
  enfermedad Arterias Coronarias
  cerebro-vascular
  periférica, pié diabético
  renal

AGENDA

1. ERC en España
2. DM como causa de ERC
3. Evaluación clínica del paciente diabético con ERC:
   - Velocidad progresión del daño renal
   - Dgco diferencial ERC vs IRA
   - Despistage de otra nefropatía no diabética
   - Complicaciones micro-macroangiopatía
4. **Manejo clínico del paciente diabético con ERC**
   Guías, Documentos consenso y Recomendaciones Clínicas Prácticas
5. Intervención multifactorial-multidisciplinar
6. Mensajes para casa

MANEJO DEL PACIENTE DIABETICO CON INSUFICIENCIA RENAL

- 1. Control Na, proteínas y dietético-nutricional.
- 2. Control P.A. y de la HTA.
- 3. Control glucemia
- 4. Control dislipemia- factores riesgo CV
- 5. Control microalbuminuria-proteinuria
- 6. Control otros factores de riesgo:
  - anemia
  - alteraciones MO y M, hiperparatiroidismo 2º.

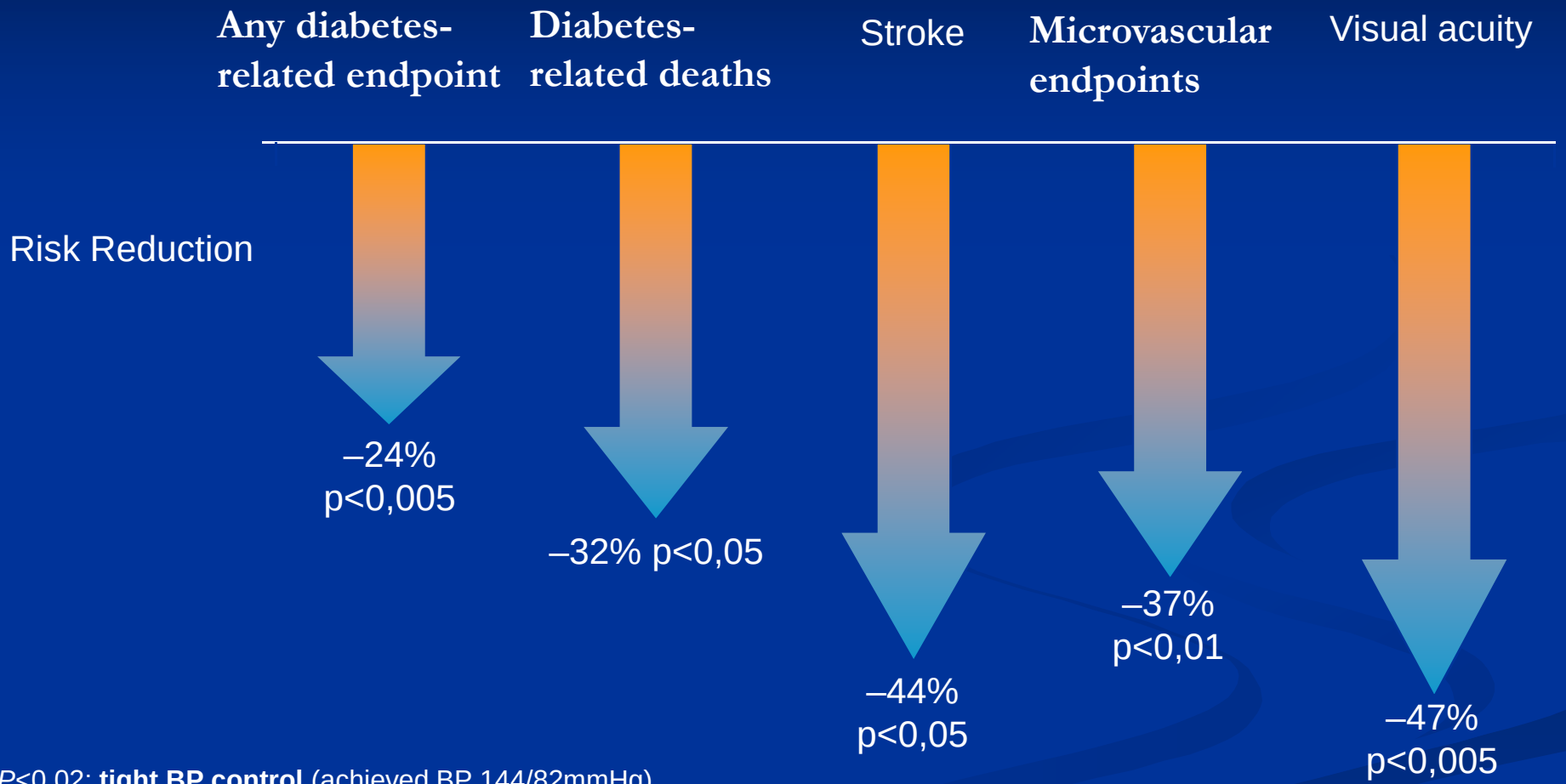
MANEJO DEL PACIENTE DIABETICO CON INSUFICIENCIA RENAL

- Control dietético:
  - Restricción protéica en fases inicales (evitar hiper FG).
    Toeller et al, Diabetol 1977. Rudberg et al Diabetol 1998
  - Balancear ingesta protéica en fases avanzadas de IRC (riesgo catabolismo-desnutrición), especialmente en presencia de proteinira elevada o Síndrome Nefrótico.
  - Reducción de peso (DM-2), restricción de Na
  - Valoración excreción Urea en orina
  - En estadio CKD-4 y 5: **proteínas 0.6-0,8 gr/kg/dia**, H de C 60-65%, grasas mono-poliinsaturadas.

MANEJO DEL PACIENTE DIABETICO CON INSUFICIENCIA RENAL

- Control HTA:
  - Causas de HTA:
    - Nefrop. Isquémica
    - Vásculo-renal
    - HTA Sistólica aislada
    - Pseudo HTA (retención hidro-salina)
    - Secundarias: descartar Sme Cushing, feocromocitoma

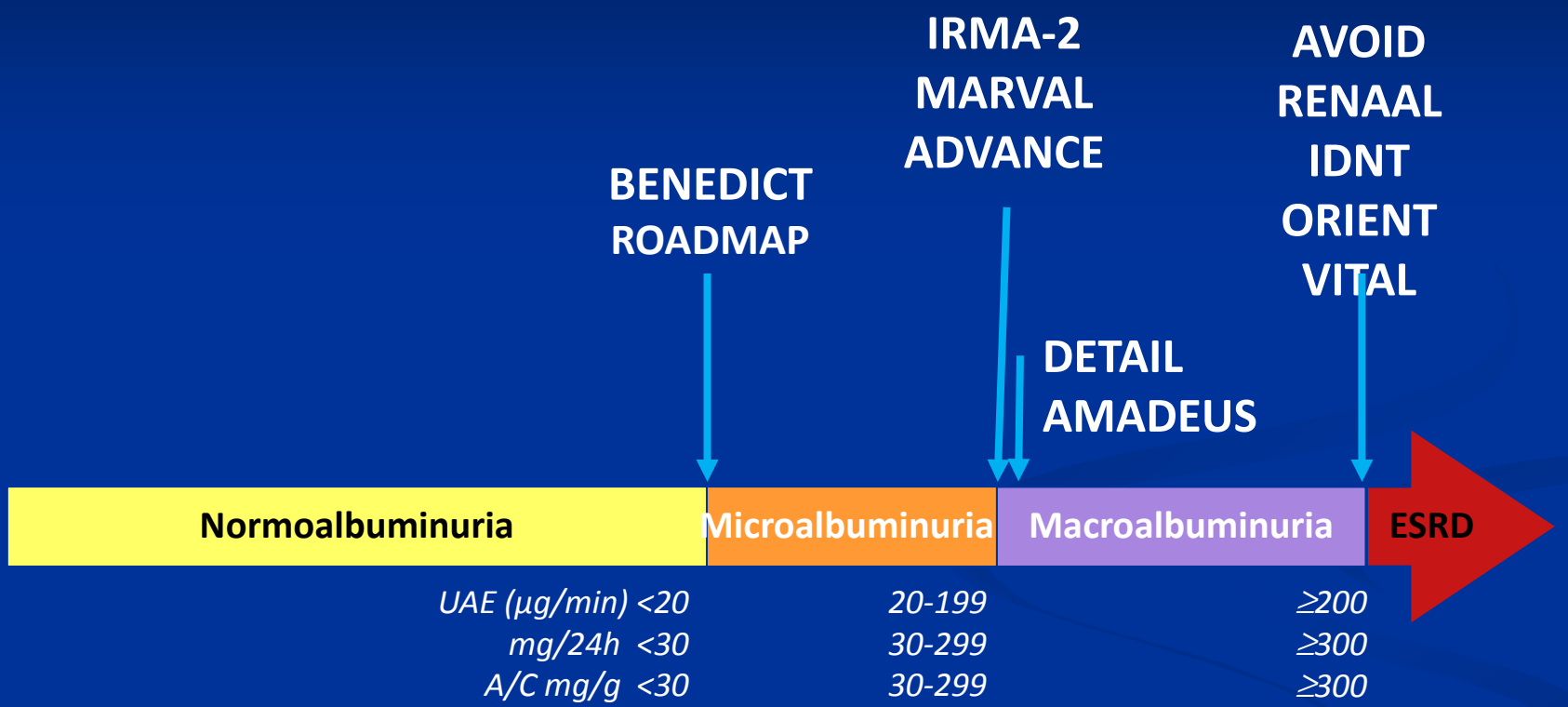
Benefits of tight BP and tight glucose control in UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group



*P<0.02: **tight BP control** (achieved BP 144/82mmHg) *vs* **less tight control** (achieved BP 154/87mmHg)
†P<0.03: intensive glucose control (achieved HbA1c 7.0%) *v* less intensive control (achieved HbA1c 7.9%)

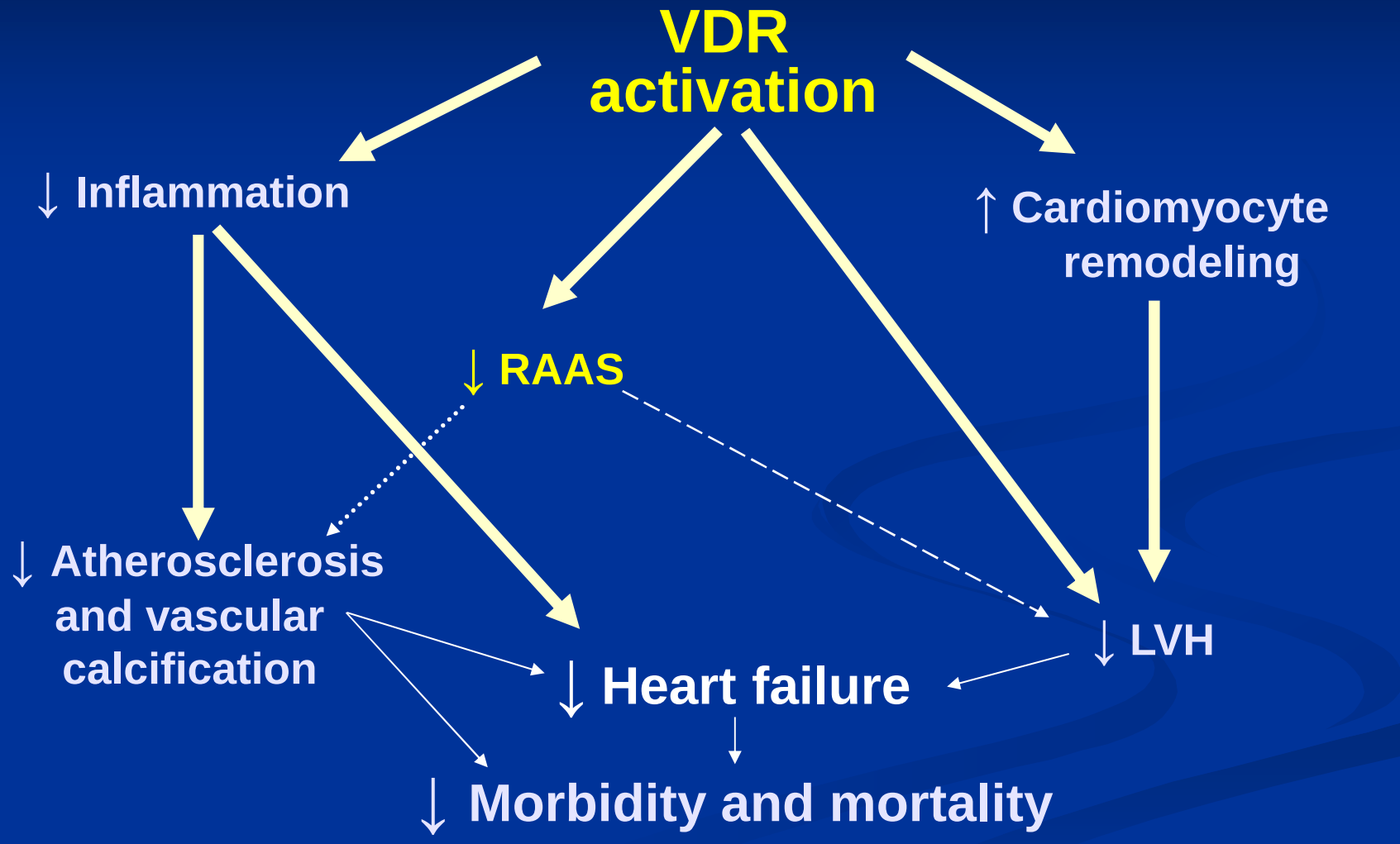
UKPDS Group. *BMJ* 1998; **317**: 703-13.
UKPDS Group. *Lancet* 1998; **352**: 837-53

BENEFITS OF THE RAAS BLOCKADE OF in DM



Ruggenenti P, et al. N Engl J Med 2004;351:1941-51. ADA. Diabetes Care 2004;27(1):79-83.

Hypothesis: Mechanisms of VDR Activation Impact on CV Outcomes



Li YC et al. J Clin Invest 2002;110:229–38; Mathieu C et al. Trends Mol Med 2002;8:174–9

MANEJO DEL PACIENETE DIABETICO CON INSUFICIENCIA RENAL

- Control glucemia:
  - Control estricto vs menos estricto. Hipoglucemias.
  - Mejora retinopatia y riesgo CV y renal
  - “ estado nutricional y de la resistencia a Insulina
  - “ infecciones

  - Mal control es predictor de :
    - Incremento riesgo CV
    - “ mortalidad en TSR

NEFROLOGIA. Vol. XVII. Núm. 6. 1997

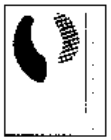
NEFROLOGIA

GUIA DE ACTUACION CLINICA

Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España

Sociedades Españolas de Diabetes, Endocrinología, Medicina Familiar y Comunitaria y Nefrología

NEFROLOGÍA. Vol. XXII. Número 6. 2002



Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España

Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AEN-PED). Sociedad Española de Diabetes (SEDIAB). Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Sociedad Española de Hipertensión Arterial, y Liga Española para la Lucha Contra la HTA (SEH-LELHA). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN). Sociedad Española de Nefrología (SEN)

Documento de Consenso elaborado a propuesta del GEENDIAB (Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética), de la Sociedad Española de Nefrología.

TRATAMIENTO de la ND DN-OBJETIVOS

SPANISH CONSENSUS DOCUMENT 2002

	OBJECTIVE	TOOLS
B.P. control	< 130 / 80 mmHg	1º ACEI (DM1) o ARB (DM2) 2º diuretic
Glycemic control	HbA_1c < 7%	If RF, insulin
malb / proteinuria	< 30 mg/d < 1g/d	Max. ACEI / ARB tolerated
Lipids control	LDLc < 100 mg/dl HDLc > 45 H or 55 D TG < 150 mg/dl	Diet Weight loss Estatins
Antiaggregation		AAS 75 - 125 mg/d
Tobaccco stoping		

geendiab

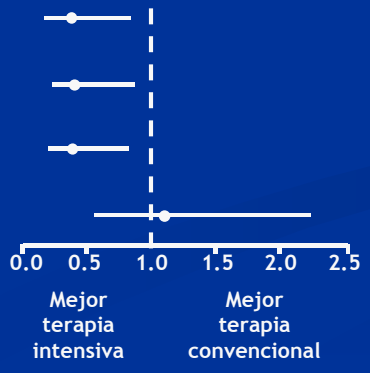
Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética

MULTIFACTORIAL INTERVENTION & CARDIOVASCULAR ILLN. IN PATIENTS WITH TYPE 2 DM. THE STENO 2 STUDY.

OBJETIVOS DE TRATAMIENTO PARA EL GRUPO DE TERAPIA CONVENCIONAL Y EL GRUPO DE TERAPIA INTENSIVA

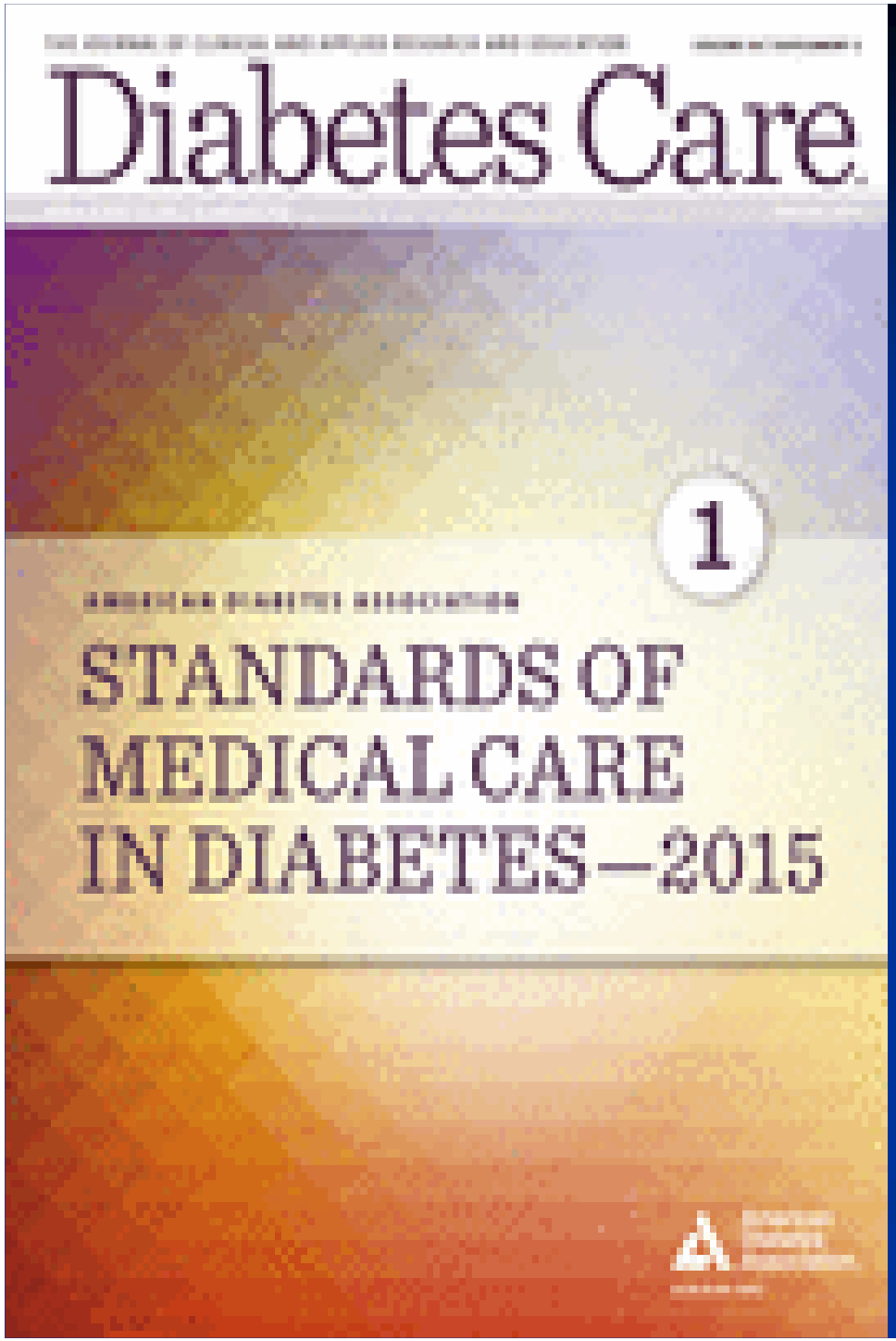
Variable	Terapia Convencional		Terapia Intensiva	
	1993-1999	2000-2001	1993-1999	2000-2001
Presión arterial sistólica (mm Hg)	<160	<135	<140	<130
Presión arterial diastólica (mm Hg)	<95	<85	<85	<80
Hemoglobina glicosilada (%)	<7.5	<6.5	<6.5	<6.5
Colesterol sérico total en ayunas (mg/dl)	<250	<190	<190	<175
Triglicéridos séricos en ayunas (mg/dl)	<195	<180	<150	<150
Tratamiento con inhibidores de la ECA independientemente de la presión arterial	No	Si	Si	Si
Terapia con Aspirina:				
Para pacientes con isquemia conocida	Si	Si	Si	Si
Para pacientes con enfermedad vascular periférica	No	No	Si	Si
Para pacientes sin enfermedad coronaria cardíaca o enfermedad vascular periférica	No	No	No	Si

Variable	Riesgo relativo (95% IC)	Valor de p
Nefropatía	0.39 (0.17-0.87)	0.003
Retinopatía	0.42 (0.21-0.86)	0.02
Neuropatía autonómica	0.37 (0.18-0.79)	0.002
Neuropatía periférica	1.09 (0.54-2.22)	0.66



DM2 + malb (n= 160)

Gaede et al. NEJM 2003; 348: 383-93



Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient Centered Approach

Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

Diabetes Care 2015;38:140–149 | DOI: 10.2337/dc
14-2441

In 2012, the American Diabetes Association (ADA)
and the European Association f

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

Gómez-Huelgas R, Martínez Castelao A, Artola S et al.
Med Clín (Bcna) 2014;142(2):8521-10;
doi 10.1016/jmedcli.2013.10.011
Nefrología 2014;34(1):34-35

2. Management of hyperglucemia in the CKD patient

2.1. *Glycemic control estimation*

-Glycated hemoglobin A1C (HbA1c) is a key parameter to evaluate the metabolic control In the CKD ñpatient.

- HbA1c value is limited due to some circumstances:

-in uremia **carbamilated hemoglobin** is produced, interfering HbA1c determination by liquid chromatography → **elevated levels.**

- **False decrease of** HbA1c:
  - less span life of erithrocytess
  - transfusions
  - ESAs

glycated albumin in hemodialysis (HD) : technical & economic problems

2.2. Hypoglucemia and CKD

Factors in favor of hypoglycemia :

-Renal **excretion of oral hypoglycemic agents**

Insulin has a renal clearance → reduction of insulin necessities when GFR < 60 mL/min/1,73 m2)

-Insulin degradation in peripheral tissues is reduced in CKD

-Uremic patients frequently present with hyporexia, desnutrition and decreased liver glucogen deposits. And renal *glyconeogenesis* is also decreased

-**Hypoglucemia risk** on dialysis is enhanced in *authonomic polyneuropatic* patients

We fully recommend **individualization** of glycemic control objectives

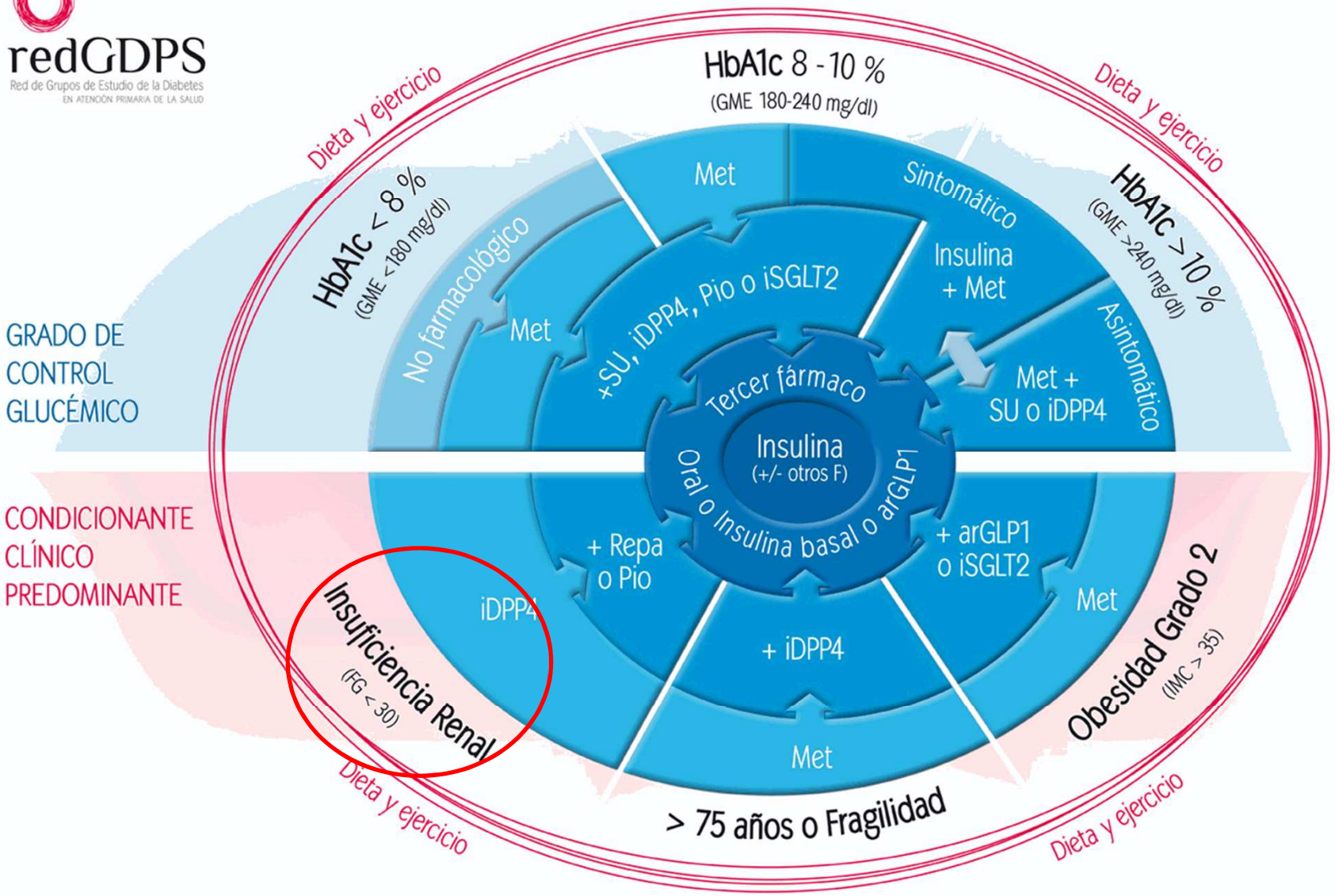
-In type-2 *DM of short duration without severe co-morbidities*, ,
---> HbA1c 6,5%-7%.

- Also are applicable to patients with DM2 & mild CKD ERC
(FG > 60 mL/min/1,73 m2).

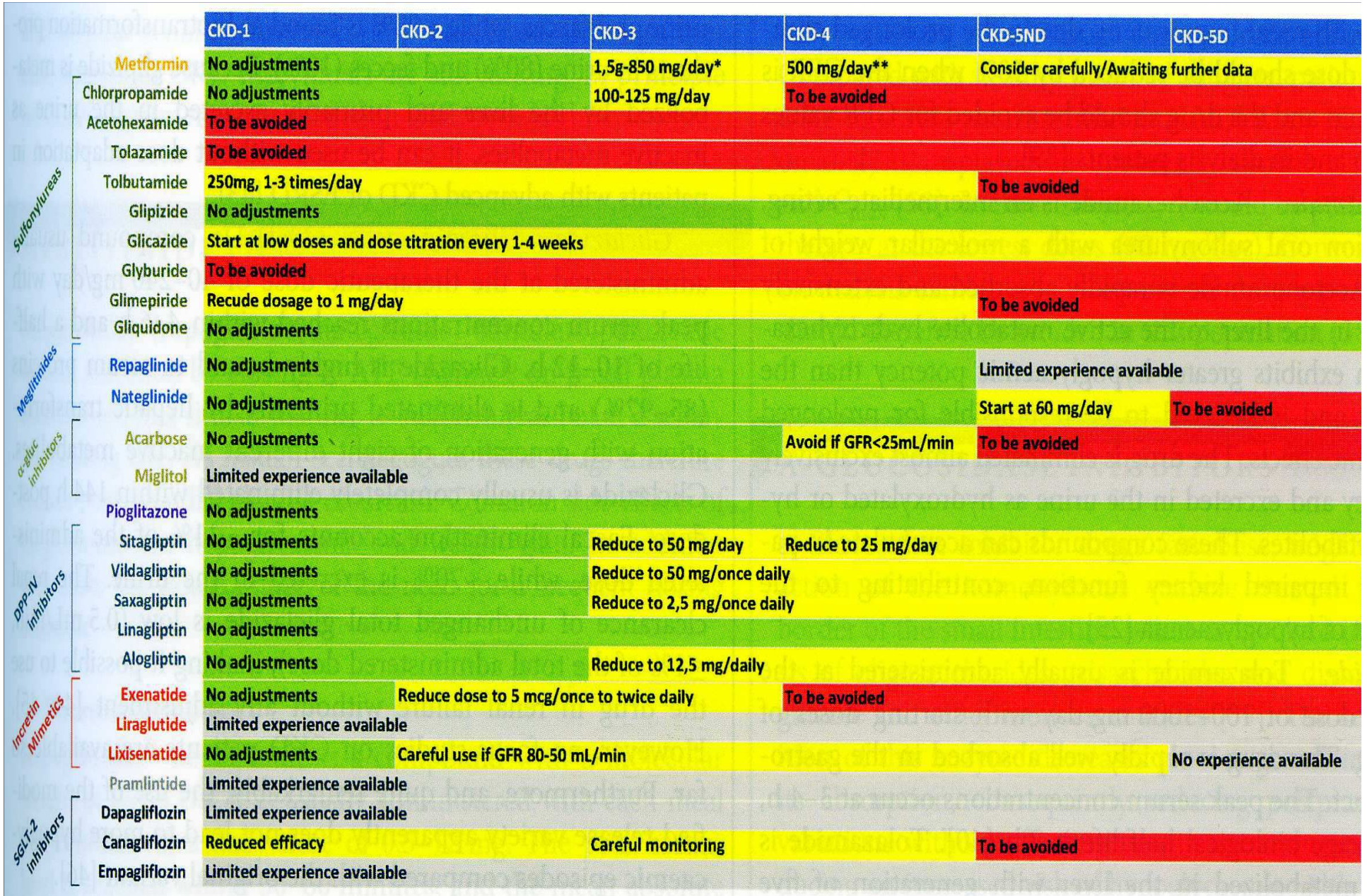
- In type-2- *DM2 long duration, with important co-morbidities*,
HbA1c 7,5%-8%

- In *fragile elderly type-2-DM* patients
HbA1c < 8,5%) .

redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD

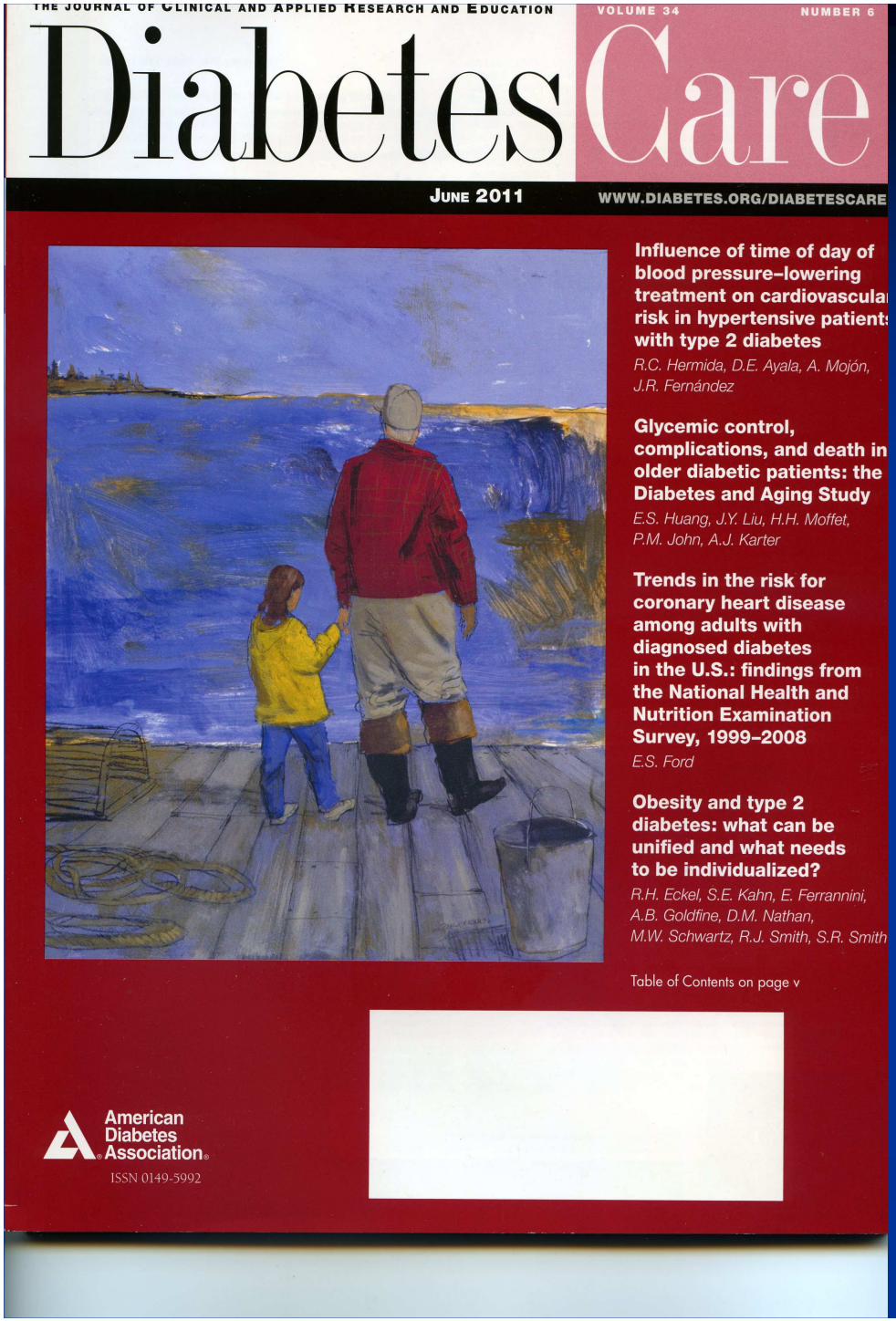


Citación: Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM y Sangrós J, en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Disponible en http://www.redgdps.org/



Arnouts P et al. NDT 2014;29(7):1284-1300

FIGURE 2: Suggested use and dose adaptation of glucose-lowering drugs according to the CKD stages (see also Table 1 for details) eGFR > 45 mL/min and 850 mg with eGFR 30–45 mL/min; **to be temporarily witheld in periods of unstable eGFR.

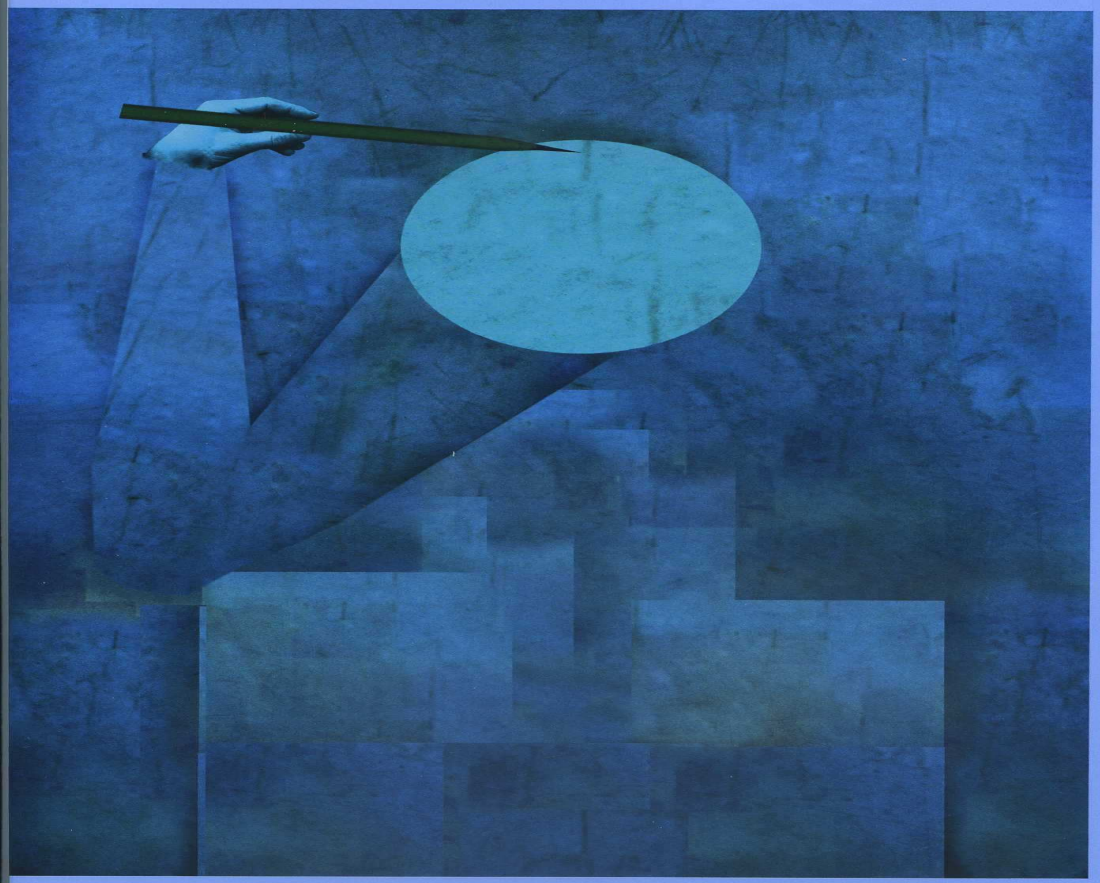


Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. PROPOSED RECOMMENDATIONS FOR METFORMIN USE BASED ON eGFR D. Care 2011; 34(6):1431-7

≥ 60	no contraindications
< 60, >45	increase monitoring r. Function, 3-6 mo.
< 45, > 30	lower dose 50% closely monitor r. f. do not start new p
≤ 30	stop metformin

Additional caution in:

- Risk of ARF
- fluctuations of r.f.
- other comorbidities
- potentially interacting med.



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

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

Serum levels of the adipokine progranulin depend on renal function

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

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

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

Insulin resistance, brain atrophy, and cogni performance in late middle–aged adults

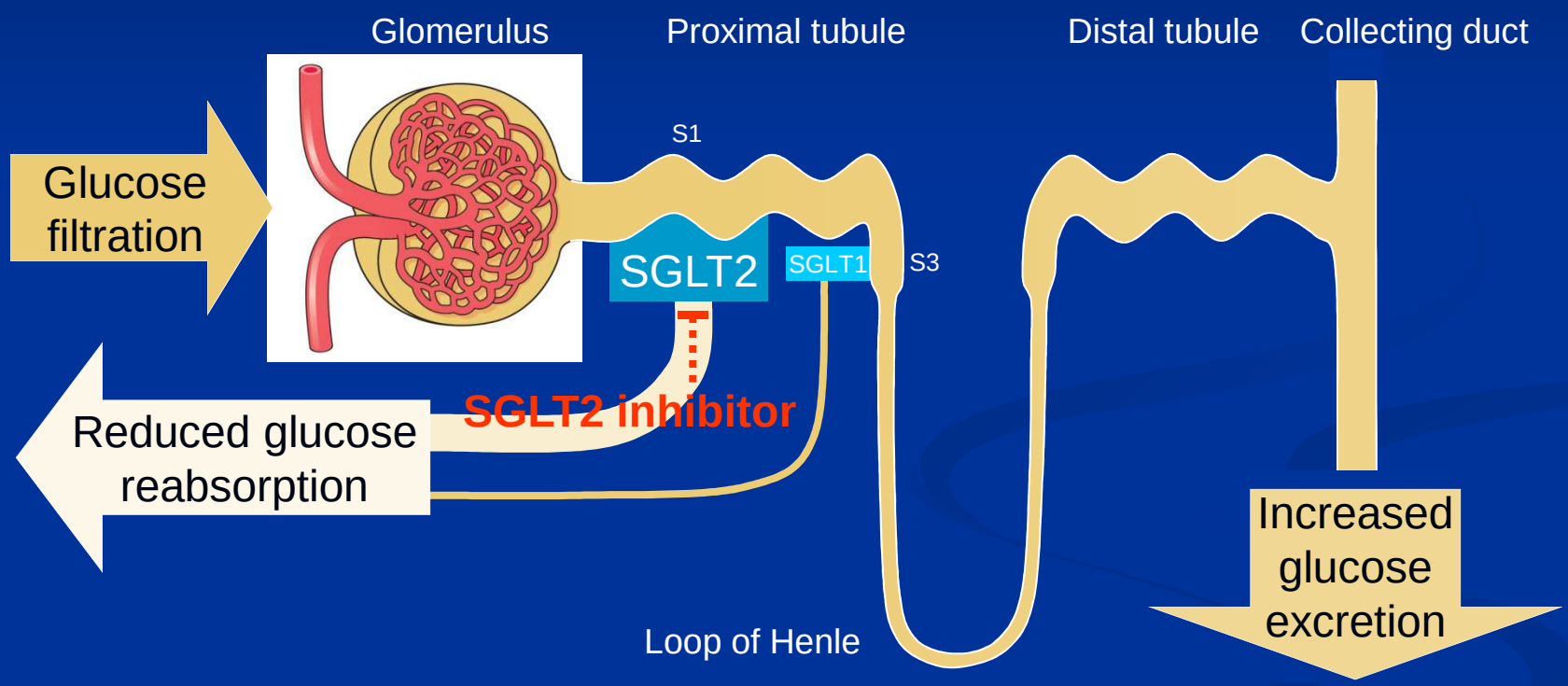
A.A. Willette, G. Xu, S.C. Johnson, A.C. Birdsill, E.M. Jonaitis, M.A. Sager, B.P. Hermann, A. La Rue, S. Asthana, B.B. Bendlin

Long-term efficacy & safety of Linagliptin in patie with type 2 DM & severe renal impairment.
McGill et al Diab Care 2013; 36:237-244

American Diabetes Associat

ISSN 0149-5992

SGLT2 Inhibition Reduces Renal Glucose Reabsorption



Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10–8; Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27–35. Wright EM, et al. J Int Med 2007;261:32–43. Han S. Diabetes 2008;57:1723–9

RÁPIDA

Análogo rápido
Novorapid®
Humalog ®
Apidra ®

Inicio: 10 m
Máximo: 1 h
Final: 3 h

Rápida
Actrapid®
Humulina regular®

Inicio: 30 m
Máximo: 2 h
Final: 6 h

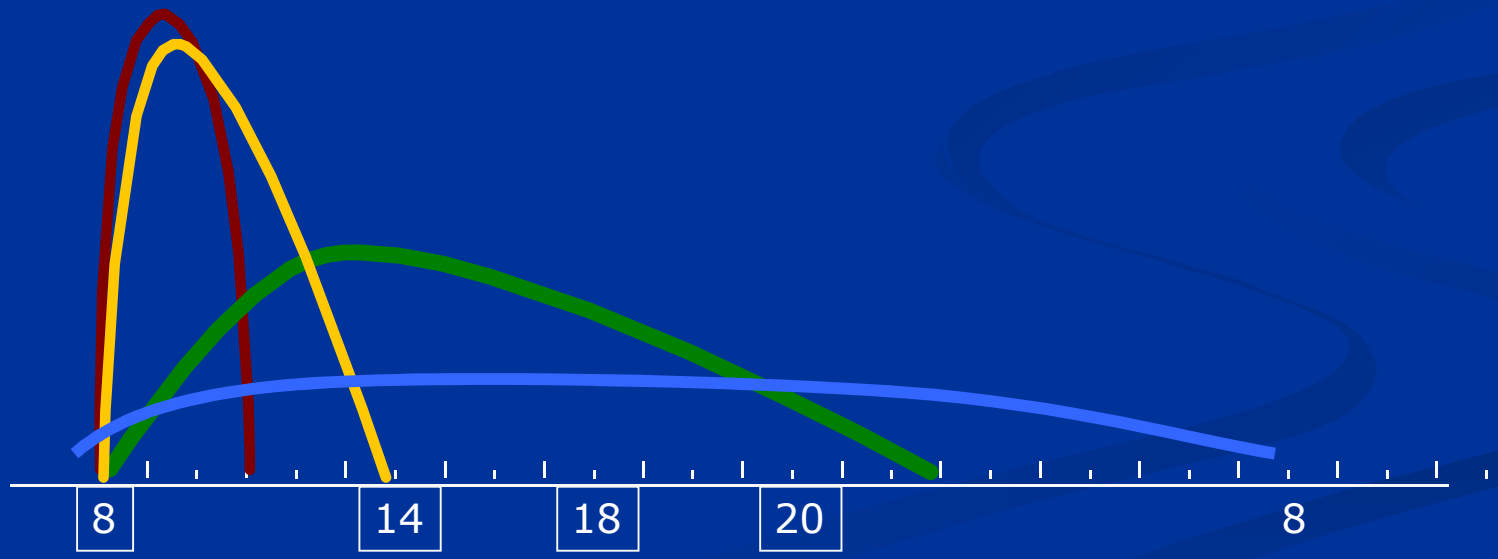
BASAL

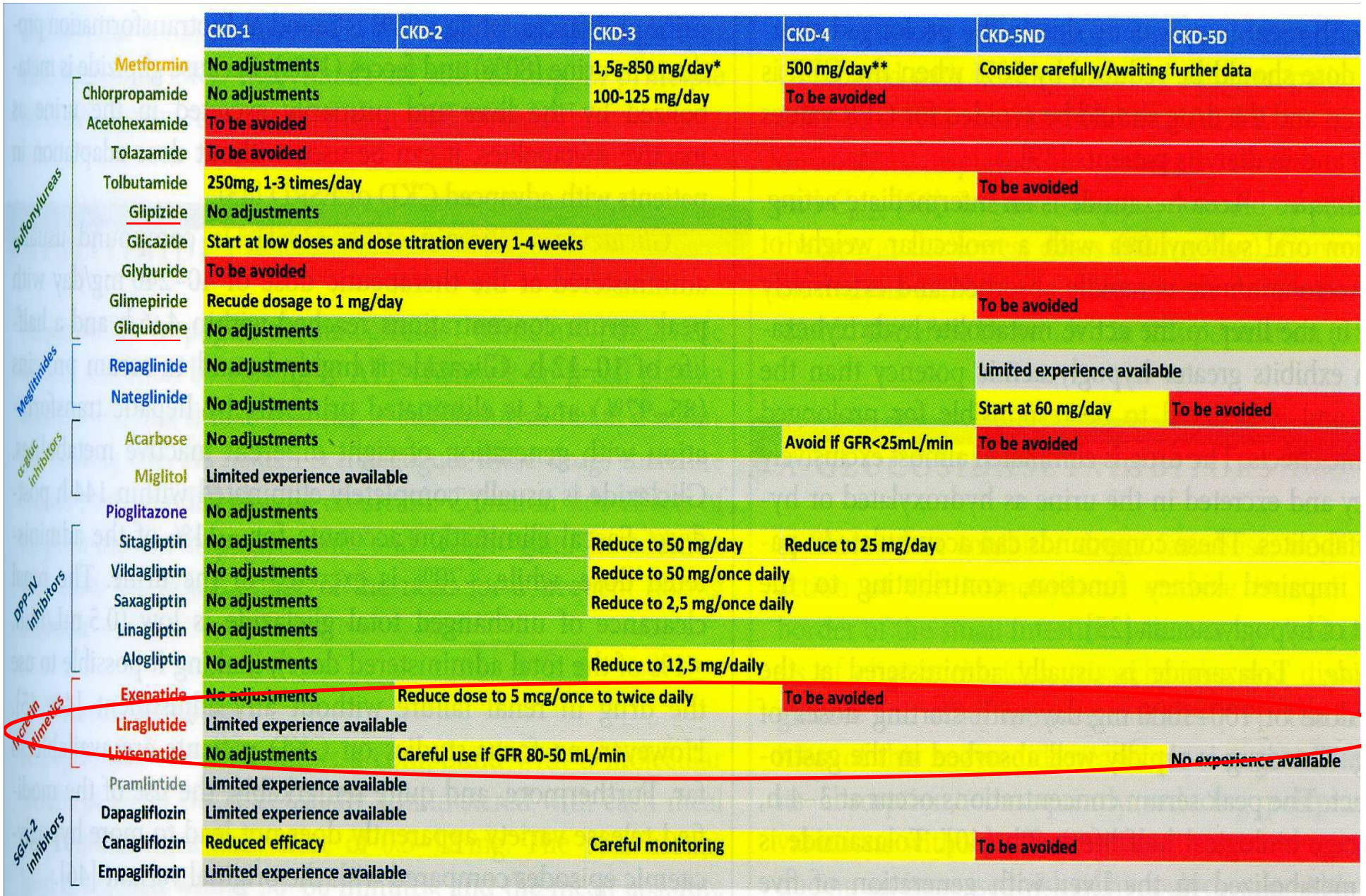
NPH
Insulatard NPH®
Humulina NPH®

Inicio: 1,5 h
Máximo: 6 h
Final: 12-16 h

Análogo
Basal
Levemir®
Lantus®

Inicio: ??
Máximo: No pico
Final: 24 h





Arnouts P et al. NDT 2014;29(7):1284-1300

FIGURE 2: Suggested use and dose adaptation of glucose-lowering drugs according to the CKD stages (see also Table 1 for details) eGFR > 45 mL/min and 850 mg with eGFR 30–45 mL/min; **to be temporarily witheld in periods of unstable eGFR.

GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 (GLP-1)

Drugs of the Future 2010, 35(9): 701-712

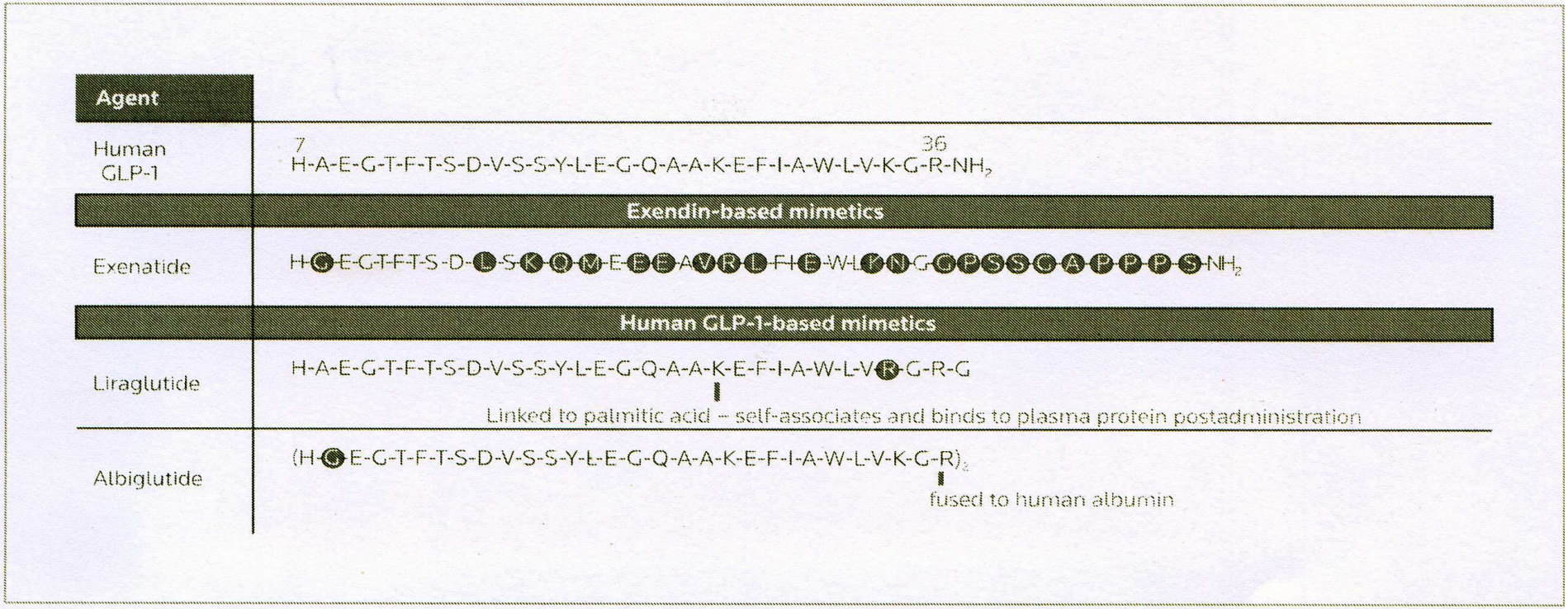


Figure 1. Structure of human glucagon-like peptide 1 (GLP-1), available GLP-1 receptor agonists and albiglutide. Exenatide shares 53% homology with human GLP-1 and liraglutide possesses 97% homology, with a substitution (Lys⟶Arg) at position 28 and a fatty acid chain attached at position 20 via a glutamoyl spacer. Albiglutide possesses 97% homology to native GLP-1, with a substitution (Ala⟶Gly) at the dipeptidyl peptidase 4 (DPP IV) cleavage site at position 2. Amino acids in red circles indicate points of non-homology to human GLP-1. Adapted with permission from Drucker and Nauck (2) and Stewart et al. (42).

GLP-1 AGONISTS : ALBIGLUTIDE

30 mg week
50 mg biw.
100 mg mo.

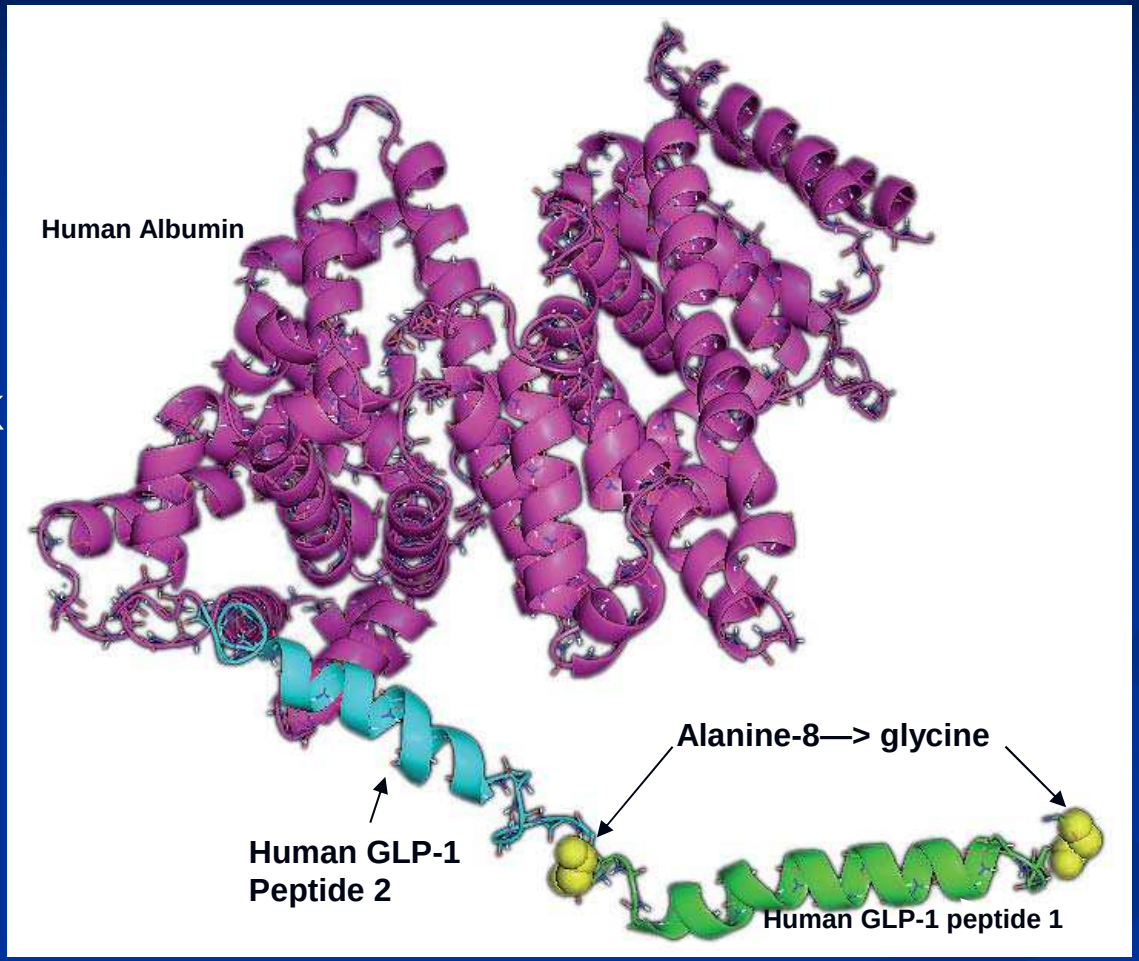


Figure 2. Theoretical structure of albiglutide. Albiglutide is comprised of a tandem repeat of two copies of recombinant human GLP-1(7-36) (blue and green helices) fused to the *N*-terminus of recombinant human albumin (magenta). An alanine → glycine substitution on position 8 of both GLP-1 monomers (yellow spheres) confers resistance to dipeptidyl peptidase 4 (DPP IV).

Drugs of the Future 2010, 35(9): 701-712

Albiglutide Phase IIIa Overview

Protocol	Number of Patients (actual)	Comparison	Primary Endpoint (duration)	Indication/Comparison
GLP112755 HARMONY 1	310	TZD/TZD-Met + placebo (155) TZD/TZD-Met + albiglutide (155)	52 wks (3 yr)	Add on to TZD/TZD-Met
GLP112756 HARMONY 2	309	Placebo (105) Albiglutide 30 mg (102) Albiglutide 50 mg (102)	52 wks (3 yr)	Monotherapy; Dose response
GLP112753 HARMONY 3	1049	Met + placebo (104) Met + albiglutide (315) Met + glimepiride (317) Met + sitagliptin (313)	104 wks (3 yr)	Add-on to Met; Comparison to DPP-4 & SU
GLP112754 HARMONY 4	779	Met/Met-SU + albiglutide (516) Met/Met-SU + glargine (263)	52 wks (3 yr)	Add-on to met/met-SU Comparison to basal insulin
GLP112757 HARMONY 5	685	Met/SU + placebo (116) Met/SU + pioglitazone (288) Met/SU + albiglutide (281)	52 wks (3 yr)	Add-on to Met/SU; Comparison to Pio
GLP108486 HARMONY 6	586	Glar (±OADs) + albiglutide (292) Glar (±OADs) + lispro (294)	26 wks (1 yr)	Add-on to glargine ± Met ± TZD ± αGI Comparison to basal/bolus insulin
GLP114179 HARMONY 7	841	Met/SU/TZD + albiglutide (422) Met/SU/TZD + liraglutide (419)	32 wks	Add-on to Met/SU/TZD; Comparison to liraglutide
GLP114130 HARMONY 8	507	Met/SU/TZD + albiglutide (253) Met/SU/TZD + sitagliptin (254)	26 wks (1 yr)	Add-on to Met/SU/TZD in renal impaired; Comparison to DPP-4

Albiglutide Phase 3b-4 Clinical Plan
Renal Studies

Study 200892 – Severe Renal Impairment
Study 200982 – ESRD on Dialysis

MANEJO DEL PACIENTE DIABETICO CON INSUFICIENCIA RENAL

- **Control de otros factores: ANEMIA**
  - Correlación Hb-evolución retinopatía
  - " mortalidad en TSR
- En general: adecuar niveles de **Fe**, ferritina, ISAT, vit B y ác fólico.
  - Estudios CHOIR, CREATE, TREAT:
    - controversia sobre nivel óptimo Hb en no diabético y en diabético con IRC.
  - Guías KDOQI-KDIGO- SEN:
    - **Individualizar tratº con AEEs (EPO):**
      - Hb 10-12 gr/dl (no diabético)
      - No tratar con AEEs si Hb no < 9,5 gr/dl, especialmente si AVC previo

MANEJO DEL PACIENTE DIABETICO CON INSUFICIENCIA RENAL

- Control de otros factores: Alteraciones del Metabolismo Oseo y Mineral en la IRC (CKD-MBD):

  HIPERPARATIROIDISMO 2º:

  HPTS es un factor de riesgo CV . Calcificaciones vasculares

  Enfermedad Osea Adinámica (PTH normal-incluso descendida, con bajo recambio óseo (low-turnover)

MANEJO DEL PACIENTE DIABETICO CON INSUFICIENCIA RENAL

- **Preparación para el Tratamiento Sustitutivo Renal (TSR)**

- **Remisión Precoz:**
- **Plantear si FGe = o < 25 ml/min**
- **Valoración cuidadosa de técnica más adecuada (individualizar). Programa "ELECCION":**

  - Si **Hemodiálisis**: acceso vascular:
    - Estudio Rx, EMG, doppler→ preservar vasos
  - Si **Diálisis Peritoneal**:
    - Estudio abdominal, catéter peritoneal. DPCA vs DPA
  - **Trasplante Renal** (DM-1 y DM-2) **o Reno-Pancreático** (DM-1)
    - TR donante vivo (si lo hay) o de cádaver.
    - Valoración estricta CV: talio esfuerzo, coronariorafía ?, arts ilíacas

- **Cuidados Paliativos (Tratamientro conservador)**
  - en el paciente no tributario de TRS

Martínez Castelao A et al. Nefrología 2014; Nefrologia. 2014;34(2):189-98.

AGENDA

1. ERC en España
2. DM como causa de ERC
3. Evaluación clínica del paciente diabético con ERC:
   - Velocidad progresión del daño renal
   - Dgco diferencial ERC vs IRA
   - Despistage de otra nefropatía no diabética
   - Complicaciones micro-macroangiopatía
4. Manejo clínico del paciente diabético con ERC
   Guías, Documentos consenso y Recomendaciones Clínicas Prácticas
5. **Intervención multifactorial-multidisciplinar**
6. Mensajes para casa

MULTIFACTORIAL INTERVENTION
antiatherosclerosis therapy

Dyslipideaemia

Statinas
Fibrates

Life style

Hypertension

ACEI
ARB
β-blockers
Calciumantagonists
Diuretics

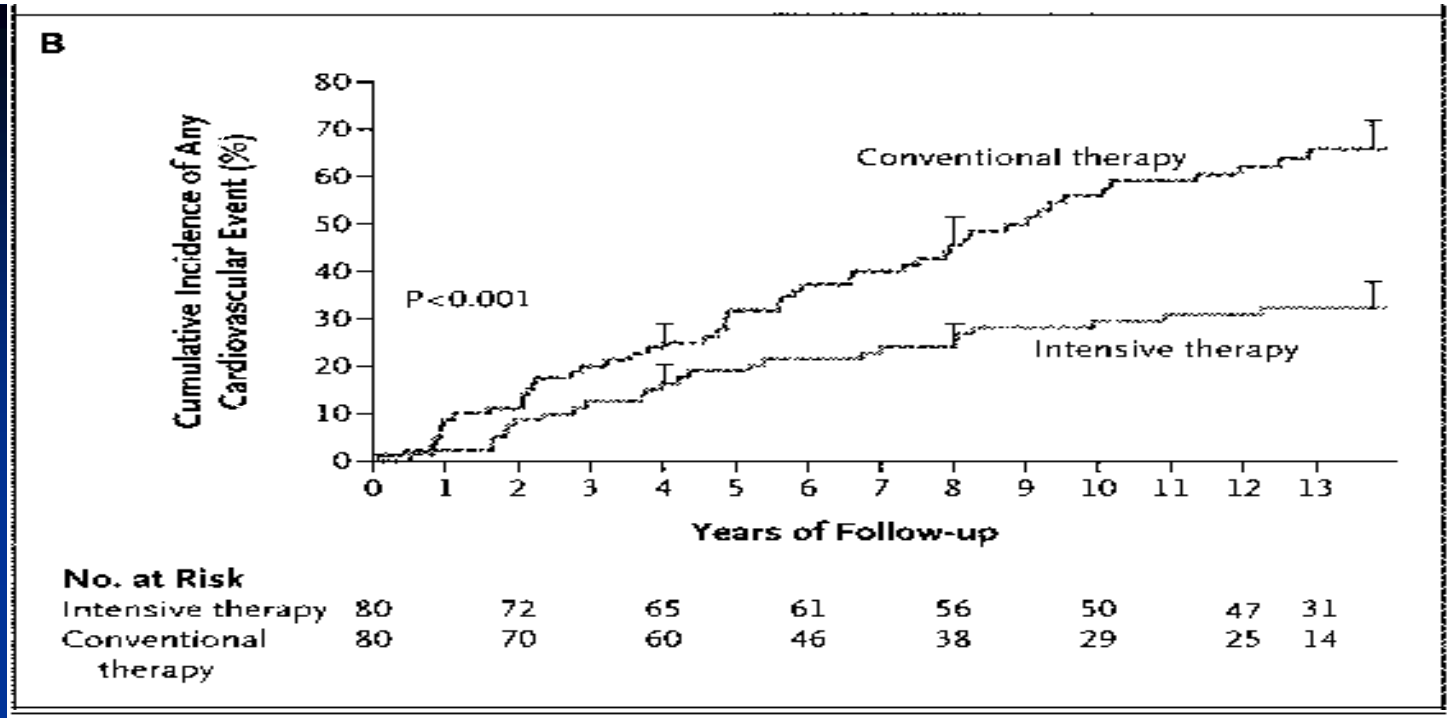
Atherosclerosis

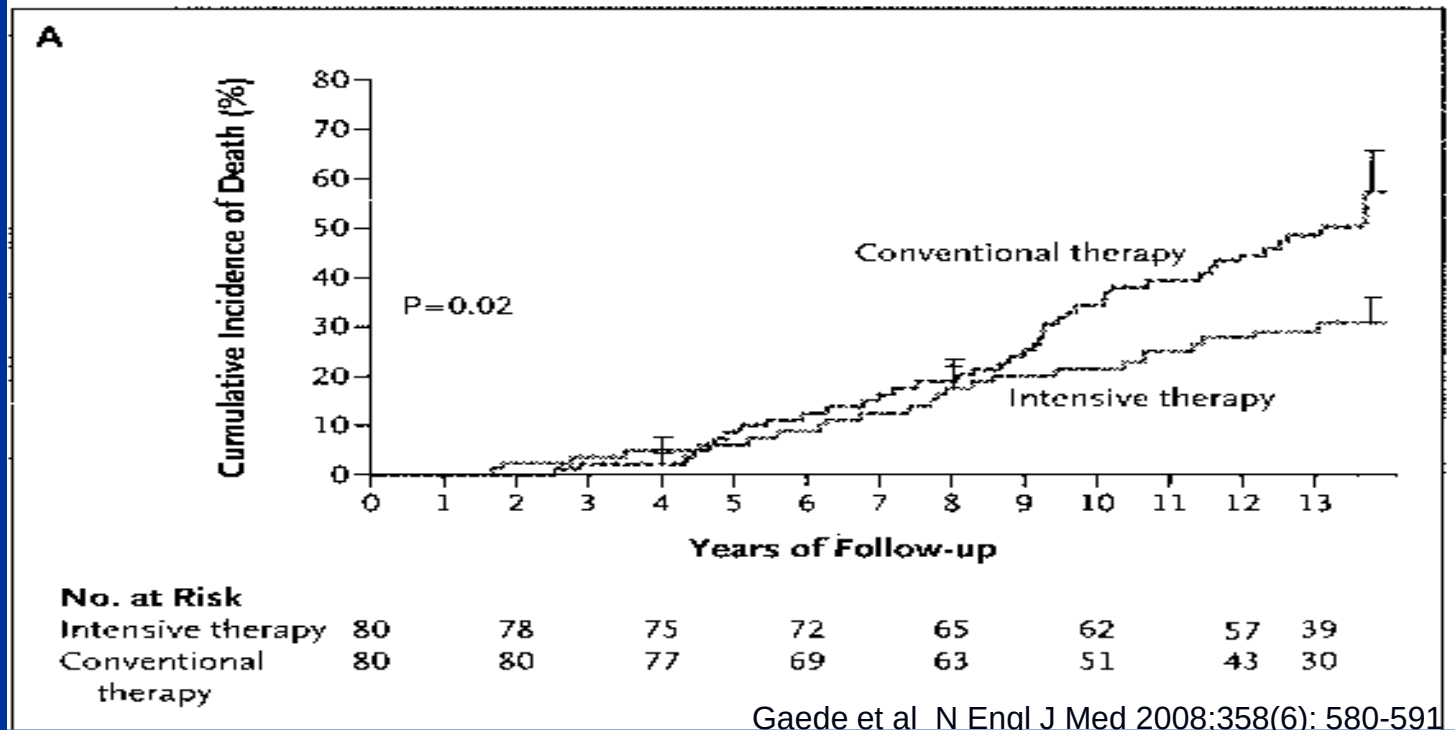
Hiperglycemia
Insulin-resistance

Insulin
Metformin
Glytazones ?
I-DPP4

Aggregation & Plattelet activation

Aspirin
Clopidogrel





Gaede et al. N Engl J Med 2008;358(6): 580-591

AGENDA

1. ERC en España
2. DM como causa de ERC
3. Evaluación clínica del paciente diabético con ERC:
   - Velocidad progresión del daño renal
   - Dgco diferencial ERC vs IRA
   - Despistage de otra nefropatía no diabética
   - Complicaciones micro-macroangiopatía
4. Manejo clínico del paciente diabético con ERC
   Guías, Documentos consenso y Recomendaciones Clínicas Prácticas
5. Intervención multifactorial-multidisciplinar
6. **Mensajes para casa**

Mensajes para casa. 1.

La Diabetes mellitus supone una elevada incidencia & *prevalencia como causa de ERC.*

Los mecanismos de aparición y progresión de la lesión renal en la DM son múltiples y actúan interaccionados

Numerosas moléculas actuando sobre diversas dianas terapéuticas están en investigación o ya en aplicación clínica para frenar la progresión de la lesión renal diabética.

Mensajes para casa. 2

- Disponemos de numerosas **opciones terapéuticas** para el manejo de la **hiperglucemia** en el paciente con ERC
- Precisamos de un adecuado conocimiento de la **farmacocinética, y farmacodinamia y perfil de seguridad** de los fármacos hipoglucemantes para un manejo adecuado en el paciente con ERCD, evitando especialmente los episodios de hipoglucemia
- El mejor camino para disminuir la incidencia de ERCD es la **detección precoz** de la **DM** y del **daño renal**, para aplicar precozmente las recomendacio clínicas y los documentos que dimanan de la medicina basada en la evidencia

Recursos suficientes:
tratamiento agresivo precoz

Organiza

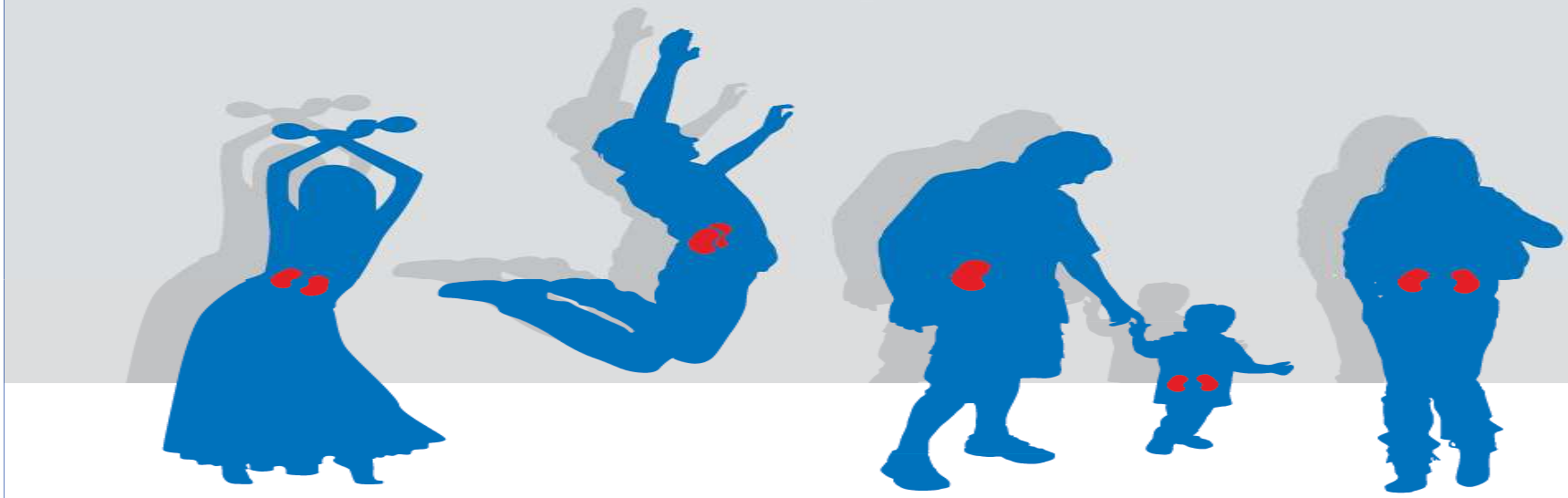
Sociedad Española de Nefrología · SEDEN · ONT · ALCER · SET · ISN · IFKF

World Kidney Day is an initiative of the International Society of Nephrology and the International Federation of Kidney Foundations.

Colaboran

Abbott · AMGEN · DIAVERUM · Roche · Shire · Fresenius Medical Care

Riñones para vivir



Día Mundial del Riñón

8 Marzo 2012

www.worldkidneyday.org

NEXT STEPS

Presentación a Autoridades sanitarias

- Plan nacional
- Proyectos en CCAA

Difusión a profesionales sanitarios

Formación Médica Continuada

Coordinación Asistencial

Alianza Salud Renal

CAMPAÑA DE COMUNICACIÓN

Sociedades Científicas Nacionales y regionales

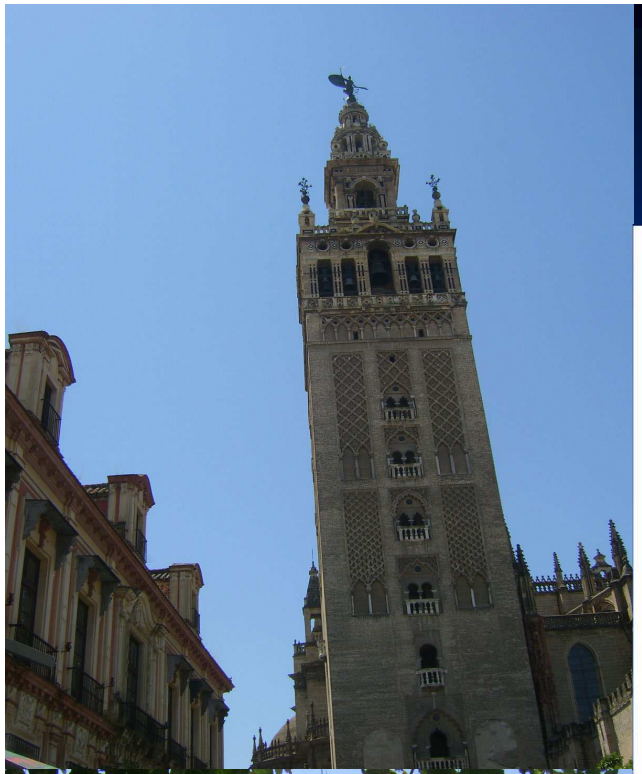
Difusión entre los socios

Media

Campaña de Divulgación en Medios

ESTRATEGIAS EN ENFERMEDADES CRONICAS DEL SNS

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



SEMI

LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

Grupo de Diabetes y Obesidad

IX REUNIÓN DE DIABETES Y OBESIDAD

30-31 de Enero de 2015

FIBES - Palacio de Exposiciones y Congresos de Sevilla