ARTÍCULO DE REVISIÓN

Lineamientos para el control de la glucemia y albuminuria en pacientes con nefropatía diabética en primer y segundo nivel de atención en Colombia. Panel nacional de expertos

Adriana Medina¹, Carlos Olivares¹, Carolina Sandoval-Salinas², Carlos Rosselli¹, Rafael Barón¹, Diego Ocampo¹, Alejandro Pinzón-Tovar³, Oswaldo Rincón⁴, Iván Villegas⁵ y Álvaro Fortich⁶

¹Hospital de San José Bogotá; ²Instituto para la Evaluación de la Calidad y la Atención en Salud-IECAS; ³Hospital Universitario de Neiva; ⁴Hospital Militar Central; ⁵Nefrodíalisis, S.A.; ⁶Asociación Colombiana de Endocrinología Cartagena. Colombia

RESUMEN

Antecedentes: La nefropatía diabética es una complicación microvascular frecuente en pacientes con diabetes de tipo 1 y de tipo 2 de larga evolución. Aproximadamente el 40% de las personas con diabetes presentarán en algún momento esta complicación. **Objetivo:** Proporcionar lineamientos a médicos generales y especialistas, profesionales de laboratorios clínicos y enfermería, para el control glucémico y de la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética en centros asistenciales de primer y segundo nivel de atención en Colombia. **Metodología:** Especialistas clínicos formularon preguntas sobre el manejo de la nefropatía diabética, y priorizaron cinco de ellas dirigidas al diagnóstico de esta enfermedad y el control de la glucemia y albuminuria. Posteriormente se hizo una búsqueda no sistemática de literatura en las bases de datos

ABSTRACT

Background: Diabetic nephropathy is a common microvascular complication in patients with long-term type 1 or 2 diabetes. It is estimated that approximately 40% of diabetics will develop this complication. Nowadays, several interventions for glycemic control and reduction of proteinuria are available, inducing variability in clinical practice. **Objective:** To provide a guide to general practitioners, specialists, nurses and laboratory professionals for the glycemic control and reduction of proteinuria in patients with diabetic nephropathy in first and second level centers in Colombia. **Methods:** An expert panel was performed. Clinical specialists prioritized five clinic questions about glycemic and albuminuria control in patients with diabetic nephropathy. High-quality evidence was searched and reviewed for epidemiologists

Correspondencia:

*Carolina Sandoval-Salinas
E-mail: carolina.sandoval@iecas.org

Fecha de recepción: 22-03-2016
Fecha de aceptación: 29-08-2017
DOI: 10.24875/ALAD.17000236

de Medline, Embase, Cochrane Library y Lilacs, y se llevó a cabo un panel con especialistas en nefrología, endocrinología y medicina familiar de diferentes zonas del país, en el cual se discutieron las preguntas y se formularon lineamientos para primer y segundo nivel de atención. **Resultados:** Para el diagnóstico de la nefropatía diabética se debe considerar la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) a valores $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ durante un periodo de tiempo ≥ 3 meses y valores de albuminuria/creatinuria $> 30 \text{ mg/g}$. Respecto al control glucémico, se propone una meta de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) del 7% en pacientes con microalbuminuria y TFG $> 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, la cual se debe ajustar según las condiciones de los pacientes, evitando la variabilidad glucémica. Para el tratamiento antiglicémico se puede usar metformina en pacientes con TFG entre 30 y $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, linagliptina en cualquier estadio de enfermedad renal, sitagliptina o vildagliptina ajustada para la función renal o insulina en pacientes con niveles de HbA1c $> 9\%$ o promedio de glucometría de 230 mg/dl . En cualquier caso, se debe realizar monitoreo cada tres meses y, de ser necesario, cambiar el antidiabético o hacer una combinación de acuerdo a criterio médico. **Conclusiones:** A partir de la evidencia científica y la opinión de expertos se plantean lineamientos para el control glucémico y antiproteinúrico en pacientes con nefropatía diabética en Colombia, los cuales pueden ser implementados en primer y segundo nivel de atención.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Nefropatías diabéticas. Hipoglucemiantes. Enfermedad renal crónica. Conferencia de consenso.

and clinical specialists. Nephrologists, endocrinologists and familiar doctors of different cities of the country participated in the panel, they generated guidance for these topics in the lower levels of complexity. **Results:** For the diagnosis of diabetic nephropathy, the reduction in GFR should be considered at values below $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ for a period equal to or greater than 3 months and albuminuria values above 30 mg/g . Regarding glycemic control, a target of HbA1c of 7% in patients with microalbuminuria and GFR $> 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ is proposed, this should be adjusted according to the patients' conditions, avoiding the glycemic variability. Metformin may be used in patients with GFR between 30 and $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, linagliptin at any stage of renal disease, sitagliptine or vildagliptin adjusted for the degree of renal function or insulin in patients with HbA1c $> 9\%$ or an average glucose level of 230 mg/dL . In any case, it should be monitored every three months and if necessary change the anti-diabetic or make a combination according to medical criteria. **Conclusions:** Based on scientific evidence and expert opinion, guidelines for glycemic and antiproteinuric control are proposed in patients with diabetic nephropathy in Colombia, who can be implemented in the first and second levels of care. (Rev ALAD.

2017;7:168-83)

Corresponding author: Carolina Sandoval-Salinas,
carolina.sandoval@iecas.org

Key words: Diabetes Mellitus. Diabetic nephropathy. Hypoglycemic Agents. Renal Insufficiency Chronic. Consensus Development Conference.

INTRODUCCIÓN

La diabetes hoy en día se considera un problema de salud pública dada la elevada morbilidad que produce. Cifras de la Organización Mundial de la Salud indican que para el año 2013, 382 millones de personas en el mundo padecían esta enfermedad, la mayoría pertenecientes a países de bajos y medianos ingresos, y se espera que para el año 2035 esta cifra sea de 592 millones¹. En Colombia no se conoce con exactitud el número de personas con diabetes; la prevalencia estimada en diferentes estudios varía entre 0.7² y 8.93%, dependiendo de la metodología de recolección de los datos, la región y las características de los individuos incluidos en el estudio³.

Entre las complicaciones microvasculares de la diabetes se encuentra la nefropatía diabética, que se presenta con frecuencia en pacientes con diabetes de tipo 1 y de tipo 2 de larga evolución⁴. Se estima que entre el 20 y 40% de las personas con diabetes desarrollan enfermedad renal por esta causa⁵. El diagnóstico de nefropatía diabética se basa en la presencia de albuminuria persistente (> 300 mg/24 h) junto con otras complicaciones microvasculares asociadas a diabetes, como retinopatía, sin evidencia de otras causas de enfermedad renal⁶. Entre los factores de riesgo asociados a esta nefropatía están el tiempo de duración de la diabetes, el pobre control glucémico, el sexo masculino, tener hipertensión, ser obeso y fumar^{7,8}.

Actualmente no se cuenta con guías de manejo clínico para la nefropatía diabética en Colombia, observándose variabilidad en la práctica clínica y desconocimiento de algunos aspectos de su manejo en los primeros niveles de atención, razón por la cual se consideró importante hacer una revisión del tema desde la literatura científica publicada y

la experiencia de especialistas clínicos. El objetivo de este documento es proporcionar lineamientos a médicos generales y especialistas, profesionales de laboratorios clínicos y enfermería en tres aspectos clave para la atención de pacientes con nefropatía diabética en centros asistenciales de primer y segundo nivel de atención en Colombia: diagnóstico, control de la glucemia y control de la albuminuria.

Dado el escaso número de estudios específicos en esta población y la poca evidencia de alta calidad (ensayos clínicos o estudios observacionales analíticos con bajo riesgo de sesgo) para responder las preguntas de interés, algunos de los lineamientos planteados en este artículo se basan en la opinión de los expertos.

METODOLOGÍA

Se usó la metodología de panel de expertos informado en evidencia, con especialistas en nefrología, endocrinología y medicina familiar de diferentes zonas del país, para dar respuesta a las siguientes preguntas sobre el diagnóstico de nefropatía diabética, y el control de la glucemia y la proteinuria en personas con esta condición:

- ¿Cuáles deben ser los puntos de corte de la TFG y proteinuria para la clasificación de pacientes con nefropatía diabética?
- ¿Cuáles deben ser los niveles de hemoglobina glucosilada para el control de pacientes con nefropatía diabética?
- ¿Cuál es el manejo farmacológico con antidiabéticos para el control de la glucemia, con énfasis en la hipoglucemia, para pacientes con nefropatía diabética?

- ¿Cuál es el manejo farmacológico con insulinas para el control de la glucemia, con énfasis en la hipoglucemia y variabilidad de la glucemia para pacientes con nefropatía diabética?
- ¿Cuál es el tratamiento antiproteinúrico farmacológico y nutricional para pacientes con nefropatía diabética?

Previo al panel, se hicieron búsquedas no sistemáticas en la literatura. En primer lugar se buscaron guías de práctica clínica publicadas en *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* y *National Institute for Health and Care Excellence*; posteriormente se buscaron revisiones sistemáticas en la literatura, ensayos clínicos controlados y aleatorizados en fase III o IV para las preguntas sobre intervenciones, o estudios observacionales analíticos o de pruebas diagnósticas en las bases de datos de Embase, Medline, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Cochrane Database of Systematic Reviews* y Lilacs, usando los términos: *diabetic nephropathy*, *diabetic nephropathies*, *diabetic kidney disease*, *metformin*, *alpha glucosidase inhibitor*, *thiazolidinedione derivative*, *glibenclamide*, *analogs glp-1*, *dipeptidyl peptidase iv inhibitor*, *sulfonylurea*, *insuline*, HbA_{1c}, HbA₁, *glycosylated hemoglobin*, *glycohemoglobin A*, *hemoglobin glycosylated A1a 1*, *proteinuria* y *albuminuria*; la búsqueda se limitó a estudios publicados en español o inglés sin restricción por fecha de publicación. Adicional a esto, se revisaron las referencias de los artículos encontrados, se preguntó a los especialistas por otros estudios que fueran de utilidad y se consultó la literatura «gris» por medio del buscador de Google. Dos especialistas clínicos seleccionaron los artículos teniendo en cuenta la pertinencia y la calidad de los estudios, y éstos fueron enviados a todos los expertos del panel para su revisión.

Durante el panel se presentó la evidencia, y a partir de estos resultados y la experiencia clínica, se discutieron las preguntas y se formularon lineamientos para el diagnóstico de la nefropatía diabética, y el control de la glucemia y la albuminuria en estos pacientes, en primer y segundo nivel de atención en Colombia.

RESULTADOS

Los lineamientos generados por el panel se resumen en la tabla 1. A continuación, se muestra la discusión realizada para cada pregunta.

¿Cuáles deben ser los puntos de corte de la tasa de filtración glomerular y proteinuria para la clasificación de pacientes con nefropatía diabética?

Tanto la TFG como la albuminuria son pruebas indispensables para el diagnóstico de la nefropatía diabética. La albuminuria persistente, definida como una excreción > 30 mg/24 h, es considerada el signo clínico más temprano de esta enfermedad, y se puede clasificar en dos rangos: 30-299 mg/24 h y ≥ 300 mg/24 h⁷. En pacientes con diabetes de tipo 1, se ha observado que una albuminuria/creatinuria persistente entre 30 y 299 mg/24 h indica el estadio inicial de la nefropatía, mientras que en pacientes con diabetes de tipo 2 es un marcador de enfermedad renal⁵.

A pesar de que la medición de la albuminuria puede realizarse en cualquier muestra de orina y en orina de 24 h, el panel de expertos considera que se debe utilizar la primera muestra de la mañana, dado que ha demostrado altos valores de especificidad y sensibilidad⁹⁻¹¹; además, así se minimiza el riesgo de valores

TABLA 1. Lineamientos para el manejo de pacientes con nefropatía diabética en primer y segundo nivel de atención propuestos por el panel de expertos clínicos

Lineamiento	Nivel de atención
¿Cuáles deben ser los puntos de corte de la TFG y proteinuria para la clasificación de pacientes con nefropatía diabética?	
Para el diagnóstico de nefropatía diabética se debe considerar la disminución de la TFG y la albuminuria, esta última estimada como razón albúmina/creatinina	Primer y segundo nivel de atención, y laboratorios clínicos
Considerar anormal una TFG < 60 ml/min/1.73 m ² durante un periodo de tiempo ≥ 3 meses	Primer y segundo nivel de atención
Considerar progresión acelerada de enfermedad renal cuando exista disminución en la TFG de más de 3 ml/año	Primer y segundo nivel de atención
Utilizar la fórmula de CKD-EPI para la estimación de la TFG, ya que ésta clasifica con mayor precisión a los pacientes (excepto cuando hay falla renal terminal) y sólo requiere la medición de la creatinina y el conocimiento de algunas características del individuo (sexo, edad y raza). En los casos en los que no se pueda utilizar esta fórmula o no sea adecuado (adultos mayores, obesos, enfermedad renal terminal), se pueden usar otras fórmulas validadas	Primer y segundo nivel de atención
Evaluar la TFG cada tres meses en pacientes con diabetes y estadios IIIA, IIIB, IV y V de enfermedad renal	Primer y segundo nivel de atención
Valorar la albuminuria utilizando el cociente albúmina/creatinina y reportarlo como miligramos/gramo (mg/g), con el fin de estandarizar la unidad de medida de esta prueba y evitar la variabilidad en el reporte entre los laboratorios clínicos	Primer y segundo nivel de atención, y laboratorios clínicos
La medición de la albúmina debe hacerse en la primera orina de la mañana	Laboratorios clínicos
Para el diagnóstico de proteinuria persistente son necesarias 2-3 mediciones positivas (> 30 mg/g) en un periodo de 3-6 meses	Primer y segundo nivel de atención
Considerar albuminuria positiva o anormal con valores > 30 mg/g*	Primer nivel de atención
No utilizar los términos microalbuminuria y macroalbuminuria; en su lugar emplear albuminuria persistente en el rango de 30-299 mg/g* o en el rango de ≥ 300 mg/g*	Primer y segundo nivel de atención
¿Cuáles deben ser los niveles de hemoglobina glucosilada para el control de pacientes con nefropatía diabética?	
Buscar un nivel de hemoglobina glucosilada del 7% en pacientes con microalbuminuria y TFG > 60 ml/min/1.73 m ² . Esta meta debe ser individualizada para cada paciente basándose en: duración de la diabetes, edad, expectativa de vida y comorbilidades. En todo caso se debe llevar al paciente a la menor variabilidad glucémica, con la menor tasa de hipoglucemias	Primer y segundo nivel de atención
En pacientes con estadio de enfermedad renal IIIA (TFG de 45-59 ml/min/1.73 m ²), la meta de HbA _{1c} propuesta es del 7%, y en aquéllos con estadio IIIB (TFG de 30-44 ml/min/1.73 m ²), del 7.5%. En pacientes en diálisis se propone una meta entre 7.5 y 8.5%, individualizando cada caso, de acuerdo a las consideraciones previas	Segundo nivel de atención
En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 con cierto tiempo de evolución, sin comorbilidades importantes, con bajo riesgo de episodios de hipoglucemia y buena expectativa de vida, es apropiado realizar control glucémico intensivo y alcanzar niveles de hemoglobina glucosilada cercanos al 7%. En pacientes con un tiempo largo de duración de la diabetes, comorbilidades y riesgo de hipoglucemia, se recomienda un control menos intensivo y una meta de HbA _{1c} entre 7.5 y 8%. En adultos mayores la meta de HbA _{1c} recomendada puede flexibilizarse a < 8.5%	Primer y segundo nivel de atención
Antes de fijar cualquier meta, se debe clasificar al paciente de acuerdo a su función renal y vigilar la velocidad a la cual progresa la insuficiencia renal. La meta establecida debe ajustarse de acuerdo a la variabilidad glucémica del paciente	Primer y segundo nivel de atención
Adicional al control de la hemoglobina glucosilada deben revisarse los valores de la glucemia pre y posprandial para evaluar la variabilidad glicémica; para esto es muy importante la implementación del automonitoreo de glucemia con glucómetro	Primer y segundo nivel de atención

(Continúa)

TABLA 1. Lineamientos para el manejo de pacientes con nefropatía diabética en primer y segundo nivel de atención propuestos por el panel de expertos clínicos *(Continuación)*

Lineamiento	Nivel de atención
Con el fin de disminuir la variabilidad en la medida y reporte de la HbA _{1c} , el panel sugiere hacer la prueba con base en el Programa de Estandarización Nacional de Hemoglobina Glucosilada	Laboratorios clínicos
¿Cuál es el manejo farmacológico con antidiabéticos para el control de la glucemia, con énfasis en la hipoglucemia, para pacientes con nefropatía diabética?	
Metformina: La metformina puede ser administrada como primera opción de tratamiento en pacientes con diabetes de tipo 2 y TFG entre 30 y 60 ml/min/1.73 ² . Es necesario el monitoreo frecuente de la TFG y hacer ajuste de dosis cuando se requiera	Primer y segundo nivel de atención
Sulfonilureas de segunda generación: – Pacientes diabéticos con TFG < 30 ml/min/1.73 ² no deben ser tratados con sulfonilureas – En pacientes con TFG entre 30 y 60 ml/min/1.73 ² , el uso de sulfonilureas está condicionado al ajuste de dosis y la función hepática – La glibenclamida no debe administrarse en pacientes con TFG < 60 ml/min/1.73 ² dado el alto riesgo de hipoglucemia	Primer y segundo nivel de atención
Tiazolidinedionas (pioglitazona): – No se aconseja el tratamiento antidiabético con pioglitazona en pacientes renales, pues los efectos secundarios como edema e insuficiencia cardíaca limitan la indicación en ellos – Cuando sea necesario el uso de este medicamento en pacientes con TFG entre 30 y 60 ml/min/1.73 ² , debe ajustarse la dosis. En pacientes con TFG < 30 ml/min/1.73 ² no deben administrarse	Primer y segundo nivel de atención
Antidiabéticos IDPP-4: – Sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina requieren ajuste de dosis en pacientes con TFG < 50 ml/min/1.73 m ² , dado su metabolismo por vía renal; no se cuenta con evidencia para soportar su uso en pacientes con falla renal avanzada – Linagliptina puede administrarse en pacientes con enfermedad renal en cualquier estadio, con precaución en pacientes con TFG < 15 ml/min/1.73 ² – Adultos mayores con enfermedad renal avanzada y que no tienen excursiones de glucemia altas pueden verse beneficiados con el uso de IDPP-4	Primer y segundo nivel de atención
Antidiabéticos AR GLP-1: El panel no aconseja el uso de este tipo de medicamentos en personas con enfermedad renal (< 30 ml/min), puesto que existe poca experiencia en el uso de AR GLP-1 en estos pacientes y se ha evidenciado alta frecuencia de eventos adversos gastrointestinales (vómito, diarrea)	Primer y segundo nivel de atención
Antidiabéticos SGLT2-inh: – No se considera seguro el uso de los SGLT2-inh en pacientes con ERC moderada, pues provocan diuresis osmótica, pueden causar deshidratación, hipotensión y deterioro de la función renal, especialmente en adultos mayores o en pacientes tratados con antihipertensivos – En pacientes con ERC avanzada no deben utilizarse	Primer y segundo nivel de atención
– Cada tres meses se debe revisar monitoreo, HbA _{1c} , TFG y hacer el ajuste del antidiabético si es necesario – Si el medicamento que tiene el paciente no es efectivo en el control de la glucemia, debe cambiarse lo más pronto posible por otro antidiabético o hacer una combinación de acuerdo a criterio médico	Primer y segundo nivel de atención
¿Cuál es el manejo farmacológico con insulinas para el control de la glucemia, con énfasis en la hipoglucemia y variabilidad de la glucemia para pacientes con nefropatía diabética?	
El tratamiento con insulina debe iniciarse oportunamente en pacientes con nefropatía diabética si es la opción terapéutica decidida	Primer y segundo nivel de atención
Pacientes con enfermedad renal con estadio III deben iniciar insulina prontamente sin retirar otros antidiabéticos orales, haciendo el ajuste de dosis correspondiente de los mismos	Primer y segundo nivel de atención

(Continúa)

TABLA 1. Lineamientos para el manejo de pacientes con nefropatía diabética en primer y segundo nivel de atención propuestos por el panel de expertos clínicos *(Continuación)*

Lineamiento	Nivel de atención
La insulina puede utilizarse como primera, segunda o tercera línea de tratamiento en pacientes con niveles de HbA _{1c} > 9% o promedio de glucometría de 230 mg/dl	Primer y segundo nivel de atención
Tanto las insulinas convencionales como las análogas son aconsejables para el control glucémico en pacientes con nefropatía. Se sugiere el uso de insulinas análogas por el bajo riesgo de hipoglucemia; sin embargo, esto depende de la disponibilidad y el costo de este tipo de medicamentos	Primer y segundo nivel de atención
La dosis recomendada de insulina inicialmente es de 0.2 o 0.3 U/k, la cual debe ajustarse de acuerdo a la respuesta de cada paciente. Se aconseja empezar por dosis bajas e ir aumentando según la respuesta del paciente	Primer y segundo nivel de atención
En pacientes en diálisis es necesario individualizar al paciente y ajustar la dosis de insulina (regular o análoga) de acuerdo a su TFG: – En pacientes en hemodiálisis reducir la dosis un 25% si la TFG está entre 10 y 50 ml/min/1.73 m ² , y un 50% si la TFG es < 10 ml/min/1.73 m ² – En pacientes en diálisis peritoneal la dosis de insulina debe aumentarse entre tres a cuatro veces, dependiendo de la respuesta del paciente. La insulina degludec puede ser una opción de tratamiento para estos pacientes; sin embargo, debe tenerse en cuenta la escasa evidencia que respalda su uso	Segundo nivel de atención
No hay evidencia de la efectividad y seguridad de las insulinas análogas en pacientes con enfermedad renal. Teniendo en cuenta la farmacocinética de estos medicamentos y de acuerdo a estudios que muestran su eficacia en el control de la glucemia con menores tasas de hipoglucemia respecto a las insulinas convencionales, el panel sugiere utilizarlos en pacientes con TFG < 50 ml/min/1.73 m ²	Primer y segundo nivel de atención
¿Cuál es el tratamiento antiproteínúrico farmacológico y nutricional para pacientes con nefropatía diabética?	
Se debe medir creatinina, potasio sérico y TFG antes de iniciar tratamiento con antiproteínúricos y hacer un control posterior a esta fecha entre 8 y 15 días. Si el nivel de creatinina aumenta en un 25% con respecto a la primera medición, se debe cambiar el tratamiento	Primer y segundo nivel de atención
En pacientes con nefropatía diabética se sugiere controlar la presión arterial (el panel de expertos sugiere un valor máximo de 140/90 mmHg) para evitar la progresión de la microalbuminuria y el daño renal	Primer y segundo nivel de atención
En pacientes diabéticos puede usarse IECA o ARA II como tratamiento antiproteínúrico	Primer y segundo nivel de atención
No se aconseja la combinación de IECA con ARA II en pacientes con nefropatía diabética, por el riesgo de eventos adversos como hipotensión, hipercalcemia, tos y arritmias cardíacas, y mayor deterioro en la función renal	Primer y segundo nivel de atención
El tratamiento combinado con antagonistas de la aldosterona (como espironolactona) debe ser controlado constantemente por el riesgo de hipercalcemia grave y arritmias cardíacas	Primer y segundo nivel de atención
Se aconseja el tratamiento con estatinas para el manejo de la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética. El medicamento de elección y las dosis dependerán de las condiciones de cada paciente	Primer y segundo nivel de atención
El tratamiento médico antiproteínúrico debe estar combinado con manejo adecuado del consumo de proteínas en la dieta. La restricción proteica no debe ser < 0.8 g/kg/día (en función del peso corporal ideal)	Primer y segundo nivel de atención
El consumo máximo de sal sugerido en pacientes con enfermedad renal diabética es entre 6 y 7 g/día. Es muy importante explicar claramente al paciente cómo medir esta porción	Primer y segundo nivel de atención

*Relación microalbuminuria/creatinuria en mg/g.

falsos positivos que se presentan con el aumento de la actividad física y se disminuye el error en la medición por la recolección inadecuada de la orina de 24 h. Teniendo en cuenta la variabilidad de la excreción urinaria de albúmina y otros falsos positivos producidos por infección urinaria, fiebre, deshidratación, insuficiencia cardíaca crónica, descompensación del control glucémico o de cifras de presión arterial^{12,13}, son necesarias dos de tres muestras anormales recogidas en un periodo de 3-6 meses para considerar que existe aumento en la excreción urinaria de albúmina¹².

En pacientes diabéticos, además de la albuminuria, debe considerarse la TFG para el diagnóstico de nefropatía diabética⁷. En individuos con sospecha de diabetes de tipo 2 es importante evaluar el daño renal al tiempo que se diagnostica la diabetes con el fin de confirmar si éste se debe o no a la diabetes, y dado que algunos pacientes presentan falla renal sin albuminuria, es necesario hacer un control anual de la función renal¹².

¿Cuáles deben ser los niveles de hemoglobina glucosilada para el control de pacientes con nefropatía diabética?

La HbA1c es una prueba útil para el control de la glucemia en personas diabéticas y no diabéticas, ya que indica la concentración media de glucosa durante las últimas 8-12 semanas y no requiere ayuno^{12,14}. Además, en pacientes diabéticos de tipo 1 y 2 se ha demostrado su utilidad como predictor de complicaciones macro y microvasculares, entre las que se encuentra la nefropatía¹⁵⁻¹⁷. Revisiones sistemáticas de alta calidad metodológica sugieren que el control intensivo de la glucemia disminuye el riesgo de nefropatía en pacientes con diabetes de tipo 1 (riesgo relativo [RR]: 0.56; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.46-0.68; $p < 0.00001$) y de tipo 2 (RR: 0.75; IC 95%: 0.59-0.95; $p = 0.02$) comparado con el control convencional^{18,19}.

Actualmente no se cuenta con evidencia suficiente para establecer el valor óptimo para el control de la hemoglobina glucosilada en personas con nefropatía diabética, ya que los ensayos clínicos realizados incluyen muy pocos pacientes con esta condición. Los lineamientos del panel para esta pregunta se basan en la guía KDOQI para la diabetes y enfermedad renal crónica (ERC), en la cual se recomiendan metas de HbA1c de acuerdo a la TFG, y específicamente de $< 8\%$ en pacientes con una TFG < 60 ml/min, por riesgo de hipoglucemia²⁰, y en las metas planteadas en el consenso español sobre el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en el paciente con ERC²¹:

- Hemoglobina glucosilada A1c de 6.5-7% para pacientes con ERC leve (FG > 60 ml/min/1.73 m²) y diabetes de tipo 2 de corta evolución, sin comorbilidad importante, con bajo riesgo de episodios de hipoglucemia, con buena expectativa de vida y que presenten microalbuminuria.
- Hemoglobina glucosilada A1c de 7.5-8% para pacientes con ERC moderada-avanzada (TFG < 60 ml/min/1.73 m²) y para pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 de larga duración o con comorbilidad importante, marcado riesgo de episodios de hipoglucemia, alto riesgo vascular o corta expectativa de vida.
- Hemoglobina glucosilada A1c $< 8.5\%$ en ancianos o, si es posible, HbA1c $< 7\%$ siempre que esto sea seguro para el paciente.

Se ha demostrado que el control estricto de la glucemia y la tensión arterial enlentece o detiene la progresión de la nefropatía diabética^{7,12,18,19,22}, por lo cual es importante lograr las metas de hemoglobina glucosilada en estos pacientes para disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad.

¿Cuál es el manejo farmacológico con antidiabéticos para el control de la glucemia, con énfasis en la hipoglucemia, para pacientes con nefropatía diabética?

Los pacientes con diabetes y enfermedad renal tienen características especiales, muchos de ellos son de edad avanzada y tienen otras comorbilidades^{23,24} para las que deben usar otros medicamentos que pueden presentar interacciones con los antidiabéticos²⁵, por lo cual la función renal debe ser monitoreada permanentemente y la dosis de los medicamentos para la diabetes debe ser ajustada (Tabla 2). Adicional a esto, también se debe considerar el riesgo de hipoglucemia en el momento de elegir la terapia antidiabética: pacientes con estadios III-V de enfermedad renal tienen un riesgo más alto de hipoglucemia por la disminución del aclaramiento de insulina y empeoramiento de la gluconeogénesis renal por la pérdida de masa del riñón²⁶.

Hoy en día se cuenta con diferentes tipos de medicamentos para el control de la diabetes; sin embargo, varios de los ensayos clínicos en los cuales se ha evaluado la efectividad de éstos excluyen a individuos con daño renal, por lo que el uso

de una terapia u otra en este grupo específico de pacientes se fundamenta en los datos de farmacocinética y farmacodinamia del medicamento, más que en los resultados de estudios de efectividad y seguridad²⁵.

Entre los antidiabéticos no insulínicos, la metformina puede ser la primera opción de tratamiento en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (TFG > 60 ml/min). Estudios recientes demuestran que, en personas con enfermedad renal moderada, el riesgo de acidosis láctica por metformina es similar al de la población general (3-10 x 100,000 personas/año, dependiendo el tipo de estudio), siendo seguro el uso de este medicamento en pacientes con función hepática normal y sin hipoxia tisular²⁷. El ajuste de dosis o la no utilización de metformina depende del valor de la TFG: cuando éste es > 60 ml/min, no hay contraindicación para su uso, pero se recomienda evaluar la función renal anualmente; si la TFG está entre 45 y 60 ml/min, la dosis se debe reducir a no más de 1.5-2 g/día y se debe vigilar la función renal cada 3-6 meses; si la TFG está entre 30 y 45 ml/min, se debe reducir la dosis de metformina a no más de 1-1.5 g/día y la vigilancia de la función renal se debe realizar cada 3-6 meses, y si la TFG es < 30 ml/min, no se debe utilizar o se debe suspender el uso de metformina^{5,25,27,28}.

TABLA 2. Ajuste de dosis de IDPP-4 en pacientes con ERC

IDPP-4	ERC I, II y IIIa (TFG > 50 ml/min)	ERC IIIb (TFG 30-50 ml/min)	ERC IV (TFG 15-30 ml/min)	ERC V (diálisis)
Sitagliptina	100 mg/día	1/2 dosis (50 mg/día)	1/4 dosis (25 mg/día)	1/4 dosis (25 mg/día)
Vildagliptina	50 mg 2/día	50 mg/día		50 mg (no experiencia)
Saxagliptina	5 mg/día	1/2 dosis (2.5 mg/día)	1/2 dosis (2.5 mg/día)	1/2 dosis (2.5 mg/día)
Linagliptina	5 mg/día	5 mg/día	5 mg/día	5 mg/día
Alogliptina	25 mg/día	1/2 dosis (12.5 mg/día)	1/4 dosis (6.25 mg/día)	1/4 dosis (6.25 mg/día)

Las sulfonilureas de primera generación están asociadas con hipoglucemia en pacientes con insuficiencia renal, dado que el mecanismo de excreción se hace por esta vía, por lo que no se recomienda su uso en estos individuos. Las sulfonilureas de segunda generación como glibenclamida están contraindicadas en pacientes con TFG < 60 ml/min/1.73 m², y en pacientes con TFG mayor debe monitorearse constantemente el nivel de glucosa, pues existe riesgo de hipoglucemia; glimepirida y glicazida pueden administrarse en pacientes con TFG > 30 ml/min/1.73 m² con ajuste de dosis y se deben evitar en pacientes con TFG menor de este valor^{7,26,29,30}.

Entre las tiazolidinedionas, la pioglitazona es la única disponible en el país. Este medicamento puede utilizarse en cualquier grado de ERC; sin embargo, sus efectos adversos como edemas e insuficiencia cardíaca limitan su indicación en pacientes renales con TFG < 30 ml/min/1.73 m². En caso de usarla en pacientes con TFG > 30 ml/min/1.73 m², se sugiere ajustar la dosis³¹.

Los antidiabéticos de tipo inhibidores de la dipeptidil peptidasa (IDPP-4) son efectivos en la disminución de la HbA_{1c} en pacientes con falla renal moderada-avanzada, con bajo riesgo de eventos adversos. Existe consistente evidencia que indica que en pacientes con diabetes de tipo 2 y falla renal severa los IDPP-4 disminuyen la hemoglobina glucosilada más que el placebo o ningún tratamiento³². En pacientes en hemodiálisis y diabetes de tipo 2, se ha observado que la sitagliptina es eficaz en dosis de 25 mg/día, con mínimo riesgo de provocar hipoglucemia leve y menos aún severa³³. En consecuencia, el panel sugiere el uso de IDPP-4 en pacientes con nefropatía diabética; sin embargo, la dosis de estos medicamentos debe ser ajustada según la etapa de la enfermedad renal, dado que algunos de ellos se metabolizan en el riñón³⁴.

Respecto a los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (AR GLP-1), como exenatida, liraglutida y lixinatida, se ha documentado alta frecuencia de eventos adversos gastrointestinales en pacientes con falla renal^{21,35,36}. Davies, et al. encontraron que, comparado contra placebo, liraglutida es eficaz para el control diabético en pacientes diabéticos de tipo 2 con insuficiencia renal crónica moderada, sin presencia de eventos de hipoglucemia ni deterioro de la función renal, aunque se observó mayor número de eventos gastrointestinales con esta terapia que en el grupo de control³⁷. En pacientes con diabetes de tipo 2 y daño renal se ha demostrado la eficacia de la repaglinida sin observarse efectos adversos graves relacionados con la terapia³⁸, por lo tanto, puede ser considerada como una opción de tratamiento hipoglucemiante en pacientes con diabetes de tipo 2 y nefropatía diabética.

El uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2-inh) en pacientes con ERC es muy limitado, su eficacia depende de la función renal, por lo que se reduce su efecto en pacientes con ERC moderada y es nulo en la ERC avanzada; sólo se recomiendan en pacientes con TFG > 60 ml/min²¹. Al igual que los AR GLP-1, no provocan hipoglucemia e inducen pérdida de peso, pero producen diuresis osmótica, lo que puede causar deshidratación, hipotensión y deterioro de la función renal, especialmente en adultos mayores o en pacientes tratados con antihipertensivos; también se asocian a infecciones urinarias y micosis genital^{21,39}. Un estudio reciente muestra el efecto de la empagliflozina en la disminución del riesgo de muerte por causas cardiovasculares, hospitalización por falla cardíaca y muerte por todas las causas cuando se compara con placebo en pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular; sin embargo, en los análisis por subgrupos de TFG los resultados sólo son significativos para pacientes con TFG entre 60 y 90 ml/min/1.73 m² ⁴⁰.

¿Cuál es el manejo farmacológico con insulinas para el control de la glucemia, con énfasis en la hipoglucemia y variabilidad de la glucemia para pacientes con nefropatía diabética?

La terapia con insulina es una opción válida para el control de la glucemia en pacientes con enfermedad renal, y no debería retrasarse su administración en estos pacientes cuando se evidencie falla de las células β . Para esto es importante tener en cuenta algunas consideraciones clínicas⁴¹:

- Disminución de la depuración de insulina: en pacientes con ERC en estadios avanzados (TFG < 15-20 ml/min/1.73²), la tasa de depuración metabólica de insulina disminuye abruptamente. La degradación anormal de insulina en hígado y músculo prolonga la vida media de la insulina en la uremia, produciendo una toxina dializable que, de no eliminarse, se acumula, y junto con la pérdida progresiva de la función renal, puede inhibir el sistema de degradación de la insulina, especialmente la que se hace en el hígado.
- Aumento de la resistencia a la insulina: la acumulación de toxinas urémicas en pacientes con ERC afecta a la vía de señalización, causando o aumentando la resistencia a la insulina.
- Disminución de la secreción de insulina: de acuerdo al tiempo de evolución de la ERC se produce una falla en la célula β , afectándose la producción de insulina. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario aumenta el calcio en la célula β dificultando la excreción de insulina.
- Complicaciones metabólicas y nutricionales de los pacientes con ERC: se ha demostrado que la falta de ejercicio físico y la malnutrición

contribuyen a la resistencia a la insulina. La malnutrición puede presentarse por la pérdida del apetito, la intolerancia de la vía oral o por la gastroparesia que afecta a algunos pacientes y que altera la absorción de nutrientes.

- Tipo de diálisis: en pacientes renales no diabéticos se ha observado que la terapia dialítica aumenta la sensibilidad a la insulina disminuyendo los niveles de glucosa en sangre, aunque sin normalizarlos.
- Complicaciones gastrointestinales que afectan a la ingesta de comida y la absorción de nutrientes: además de la gastroparesia, en pacientes con ERC es frecuente que el vaciado gástrico sea demorado, especialmente si reciben terapia dialítica, pues en diálisis peritoneal puede presentarse distensión abdominal alterándose el vaciamiento gástrico y la absorción de glucosa, y en hemodiálisis la actividad mioeléctrica gástrica se altera.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se debe considerar tanto la resistencia como la normalización del metabolismo de la insulina cuando se requiera dar este tipo de terapia a un paciente con enfermedad renal, aún más si se encuentra en diálisis. Por lo tanto, la individualización de los pacientes es esencial en el tratamiento insulínico^{42,43}.

Las opciones de insulinización en su orden son⁴⁴:

- Insulina esquema basal: para control de la producción hepática de glucosa, se requiere una o dos dosis al día dependiendo el tipo de insulina. Con este esquema no se disminuyen niveles posprandiales de glucemia, por lo que no deben retirarse otros antidiabéticos que controlen los niveles de glucosa posprandial, sino ajustar las dosis.

- Insulina esquema basal plus: insulina basal más un *bolus*. Se debe escoger la comida en la que haya una excursión glucémica mayor, a partir de los datos del automonitoreo.
- Insulina en premezcla: no se aconseja su uso por la dificultad para el ajuste de dosis.
- Insulina en esquema basal *bolus*: insulina basal más dos o tres *bolus* al día. Requiere varias inyecciones al día.

En cuanto al tipo de insulinas y la dosis recomendada en pacientes con enfermedad renal, tanto las insulinas regulares como las análogas han demostrado un efectivo control de la glucosa en sangre, sin diferencias entre ellas; no obstante, las insulinas análogas presentan algunas ventajas sobre las convencionales, entre las que están: menos eventos hipoglucémicos, mejor control glucémico basal/*bolus*, mayor flexibilidad entre comidas, mejor control posprandial, menor hiperinsulinemia y recuperación más rápida de síntomas de hipoglucemia. Como desventajas se encuentra que existe poca evidencia sobre la seguridad de estas insulinas en pacientes renales y su costo es mucho más elevado; además, su uso está restringido cuando la ingesta de alimentos es baja (anorexia) o cuando la absorción es retardada (gastroparesia), situaciones que pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia⁴².

Otro punto de discusión actualmente es la efectividad y seguridad de las diferentes insulinas análogas: detemir, glargina, degludec. Estudios que comparan las dos primeras no han demostrado diferencias significativas entre ellas⁴⁵. Ensayos clínicos en pacientes diabéticos con función renal normal sugieren que degludec tiene una efectividad similar a glargina en la disminución de la glucemia, con menor riesgo de producir hipoglucemia, lo que lo convierte en un medicamento muy útil

para el control diabético⁴⁶⁻⁴⁹. La evidencia de este medicamento en pacientes con falla renal es escasa. A la fecha de revisión de este artículo sólo se encontró una publicación de un estudio de farmacocinética con un reducido número de pacientes con enfermedad renal en diferentes estadios ($n = 36$), en el que se observó que la absorción y la depuración del degludec es similar en estos pacientes en comparación con aquéllos que tienen función renal normal, lo cual sugiere que el medicamento puede ser seguro y no requiere ajuste de dosis en diabéticos con ERC⁵⁰; sin embargo, se necesitan estudios con más pacientes para obtener conclusiones sólidas.

Independiente del tipo de insulina que se administre, sea convencional o análoga, debe ajustarse la dosis de acuerdo a la TFG del paciente, reduciendo un 25% con TFG entre 10 y 50 ml/min/1.73², y un 50% cuando sea < 10 ml/min/1.73², excepto en pacientes con diálisis peritoneal⁵¹.

¿Cuál es el tratamiento antiproteinúrico farmacológico y nutricional para pacientes con nefropatía diabética?

Actualmente se cuenta con varias opciones de tratamiento para el control de la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética, entre ellas el manejo con medicamentos, la restricción de sal y proteínas en la dieta alimentaria, y el control de las cifras tensionales, ya que la presencia simultánea de hipertensión arterial y diabetes tiene un efecto especialmente lesivo sobre el sistema cardiovascular. En pacientes diabéticos se ha observado que el control de la presión arterial aporta beneficios evidentes, aunque sólo un 30% de los pacientes alcanza este control tensional^{16,52}.

Aunque no es el objetivo de este panel el control de la presión arterial, es importante recordar que las nuevas guías surgidas del octavo Comité de Hipertensión Arterial de 2014 recomiendan que, en la población de 18 años o más con diabetes, se debe iniciar tratamiento farmacológico para reducir la presión arterial, con una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg y llegar a una meta de PAS < 140 mmHg y una meta de PAD < 90 mmHg⁵³; sin embargo, en los pacientes con proteinurias, la Asociación de Diabetes Americana y el séptimo Comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial recomiendan un objetivo de control $< 125/75$ mmHg^{54,55}.

Respecto al uso de medicamentos para la disminución de la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética, están recomendados los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los cuales han demostrado efectividad en la disminución del riesgo de progresión de micro a macroalbuminuria (RR: 0.45; IC 95%: 0.29-0.69) y mayor regresión de micro a normoalbuminuria (RR: 3.06; IC 95%: 1.76-5.35), comparados con placebo o ningún tratamiento⁵⁶.

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) también están recomendados en pacientes con nefropatía diabética. Estos medicamentos mostraron resultados similares a los IECA en el retraso de la disminución de la TFG a cinco años⁵⁷, la disminución de la proteinuria, y la reducción del riesgo cardiovascular y mortalidad global⁵⁶. En cuanto a los eventos adversos, se ha observado mayor riesgo de hipercalemia (RR: 5.41; IC 95%: 1.20-24.28) y tos (RR: 4.93; IC 95%: 1.00-24.35) comparados con placebo o ningún tratamiento⁵⁶.

Los beneficios en la disminución de la progresión de la falla renal y la proteinuria se han demostrado

desde los estadios de microalbuminuria, y en los estadios más avanzados de insuficiencia renal y macroalbuminuria en pacientes diabéticos de tipo 2⁵⁸⁻⁶⁰.

La combinación de IECA y ARA II es controversial. En un estudio clínico se evidenció que la proteinuria se redujo más rápidamente, pero un elevado número de pacientes presentó eventos adversos importantes como elevación del potasio y calcio sérico, y disminución de la TFG, por lo cual tuvo que suspenderse la investigación⁶¹. Por el contrario, el estudio de Burnett, et al. mostró eficacia en la nefroprotección al inhibir el sistema renina angiotensina aldosterona, comparando las terapias con IECA frente a los ARA II en pacientes diabéticos de tipo 2⁵⁷.

Los bloqueantes de la aldosterona son útiles en pacientes con proteinuria residual persistente tratados con IECA o ARA II. Una revisión sistemática publicada recientemente estimó que, en pacientes con enfermedad renal en estadios II y III, la adición de espironolactona a su tratamiento antiproteinúrico redujo significativamente la excreción de albúmina en orina en 0.6 g/día de promedio (IC 95%: -1.08 a -0.13) después de 12 semanas de tratamiento, aunque se incrementó el riesgo de hipercalemia y ginecomastia, y no se observó disminución significativa de la progresión del daño renal, el riesgo cardiovascular o la mortalidad global entre los grupos de comparación⁶².

En esa misma revisión se evidenció reducción de la proteinuria en pacientes tratados con eplerenona, con aumento del riesgo de hipercalemia⁶². Contrario a esto, un ensayo clínico en pacientes con diabetes de tipo 2 encontró que el tratamiento con eplerenona 50 o 100 mg/dl adicional a enalapril disminuyó significativamente el cociente albuminuria/creatinina en más del 40% respecto al valor al inicio del estudio ($p < 0.001$) comparado con placebo, sin observarse diferencias significativas en el

número de casos de hipercalcemia grave o permanente⁶³.

En cuanto a la combinación de IECA con antagonistas de calcio, también se ha evidenciado disminución significativa de la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética en comparación con el uso de estos dos medicamentos por separado, sin diferencias en otros desenlaces como TFG o presión arterial^{59,63,64}.

Otra opción para la disminución de la proteinuria en pacientes con enfermedad renal diabética es la pentoxifilina. Evidencia de baja calidad muestra una reducción significativa de la excreción de proteína en orina comparada con placebo y resultados similares cuando se compara con otros tratamientos activos, como captopril, sin efectos adversos graves evidentes para los pacientes con enfermedad renal diabética. Sin embargo, los estudios de los cuales proceden estos resultados presentan algunas deficiencias metodológicas e incluyen un número reducido de pacientes⁶⁵.

El efecto de paricalcitol adicional al tratamiento con IECA o ARA II ha mostrado reducción de la albuminuria con dosis elevadas del medicamento, comparado con placebo, en pacientes con diabetes de tipo 2 y nefropatía diabética con TFG entre 30 y 90 ml/min/1.73² ⁶⁶.

La disminución en la ingesta de sal es indispensable en pacientes con enfermedad renal diabética para lograr un efecto antiproteinúrico tanto con IECA como con ARA II. Diferentes estudios han mostrado un beneficio mayor en pacientes con bajo consumo de sal, especialmente en la reducción de la presión arterial⁶⁷. Respecto al consumo de proteínas, se ha observado un menor riesgo de enfermedad renal terminal o muerte en pacientes con ingesta restringida de este tipo de alimentos (RR: 0.23; IC 95%:

0.07-0.72)⁶⁸; no obstante, es importante individualizar cada caso, pues en muchos individuos la disminución del consumo de proteínas puede llevar a la desnutrición, especialmente en estados avanzados de la enfermedad renal.

FINANCIACIÓN

El panel de expertos fue organizado y financiado por el laboratorio Novo Nordisk® como parte de su programa «Academia de Diabetes».

CONFLICTO DE INTERESES

Alejandro Pinzón Tovar es conferencista para los laboratorios Novo Nordisk, Sanofi, Novartis y Eli Lilly.

Oswaldo Rincón fue conferencista para los laboratorios Novo Nordisk, Sanofi, Merck, Merck Sharp & Dohme, Biopass y Eli Lilly, y trabajó como editor de cursos virtuales con laboratorios Merck.

Carlos Rosselli es conferencista para los laboratorios Novo Nordisk, Merck Sharp Dohme y Alexium.

Iván Villegas es conferencista para los laboratorios Boehringer-Ingelheim y Novo Nordisk, y participa en estudios de investigación en fase II y III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137-49.
2. Patiño-Villada F, Arango-Vélez E, Quintero-Velásquez M, Arenas-Sosa M. Factores de riesgo cardiovascular en una población urbana de Colombia. *Rev Salud Publica (Bogotá).* 2011;13(3):433-45.
3. Tamayo DC. Diabetes en Colombia. Descripción de la epidemiología actual. Bogotá D.C; 2013.

4. Macía Heras M, Macía Jerez M, Coronel F. Nefropatía diabética: fisiopatología y curso clínico. *Nefrología*. 2001;XXI(Supl 3):4-31.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care*. 2015;38(January):S1-94.
6. Parving HH. Initiation and Progression of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med*. 1996;335:1682-3.
7. Canadian Diabetes Association. The Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2013;37(Suppl 1):1-212.
8. Harjutsalo V, Groop PH. Epidemiology and Risk Factors for Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(3):260-6.
9. Gatling W, Knight C, Hill R. Screening for early diabetic nephropathy: which sample to detect microalbuminuria? *Diabet Med*. 1985;2(6):451-5.
10. Shield J, Hunt L, Baum J. Screening for diabetic microalbuminuria in routine clinical care: which method? *Arch Dis Child*. 1995;72(6):524-5.
11. Mundet Tudurí X, Martínez Carmona S, Espinosa González N, et al. Utilidad del cociente albúmina/creatinina en el diagnóstico de la nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(19):732-3.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):14-80.
13. Rosas J, García E, Gómez F, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la Nefropatía. *Rev la Asoc Latinoam diabetes*. 2009;XVII:106-14.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease: a national clinical guideline. Edimburgo; 2008.
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
16. U.K. 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
17. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int*. 1995;47(6):1703-20.
18. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;2(2):CD009122.
19. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD008143.
20. Rocco MV, Berns JS. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850-86.
21. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. 2014;142(2):34-45.
22. Ahmed AA, Alsharief E, Alsharief A. Intensive versus conventional glycaemic control: what is best for patients with type 2 diabetes? *Diabetes Metab Syndr*. 2013;7(1):48-51.
23. Sanabria M, Muñoz J, Trillos C, et al. Dialysis outcomes in Colombia (DOC) study: a comparison of patient survival on peritoneal dialysis vs hemodialysis in Colombia. *Kidney Int Suppl*. 2008;(108):S165-72.
24. Cuenta de alto costo. Situación de la Enfermedad Renal Crónica en Colombia 2013. 2013.
25. Ioannidis I. Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough? *World J Diabetes*. 2014;5(5):651.
26. KDOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
27. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease. *JAMA*. 2014;312(24):2668.
28. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2015. *Endocr Pract*. 2015;21(1):1-87.
29. Jönsson A, Rydberg T, Sterner G, Melander A. Pharmacokinetics of glibenclamide and its metabolites in diabetic patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;53(6):429-35.
30. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia*. 1996;39(12):1617-24.
31. 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(10):1180-8.
32. Chen M, Liu Y, Jin J, He Q. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus patients with severe renal impairment: a meta-analysis. *Ren Fail*. 2016;38(4):581-7.
33. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, et al. Efficacy and Safety of Sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(4):579-87.
34. Cheng D, Fei Y, Liu Y, et al. Efficacy and Safety of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Moderate to Severe Renal Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(10):e111543.
35. Davidson J, Brett J, Falahati A, Scott D. Mild Renal Impairment and the Efficacy and Safety of Liraglutide. *Endocr Pract [Internet]*. American Association of Clinical Endocrinologists. 2011;17(3):345-55.
36. Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine*. 2014;46(3):406-19.
37. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(2):222-30.
38. 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(3):886-91.
39. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):262-74.
40. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
41. Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial*. 13(1):4-8.
42. Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(10):811-23.
43. 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(4):432-9.
44. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2009;52(10):1990-2000.
45. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(7):CD006383.

46. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464-71.
47. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care*. 2011;34(3):661-5.
48. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(2):175-84.
49. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1154-62.
50. Kiss I, Arold G, Roepstorff C, Böttcher SG, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(2):175-83.
51. Shrishrimal K, Hart P, Michota F. Managing diabetes in hemodialysis patients: observations and recommendations. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(11):649-55.
52. Suh DC, Kim CM, Choi IS, Plauschinat CA, Barone JA. Trends in blood pressure control and treatment among type 2 diabetes with comorbid hypertension in the United States: 1988-2004. *J Hypertens*. 2009;27(9):1908-16.
53. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
54. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012;35(Suppl 1):S11-S63.
55. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
56. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD006257.
57. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1952-61.
58. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
59. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
60. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8.
61. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892-903.
62. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;4:CD007004.
63. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(5):940-51.
64. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1998;54(4):1283-9.
65. Shan D, Wu HM, Yuan QY, Li J, Zhou R Le, Liu GJ. Pentoxifylline for diabetic kidney disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;2:CD006800.
66. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9752):1543-51.
67. Suckling RJ, He FJ, Macgregor GA. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(12):CD006763.
68. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2007;(4):CD002181.