

## Enfermedad renal diabética no proteinúrica: Estado del arte

### *Non-proteinuric diabetic kidney disease: State of art*

J. Rico Fontalvo<sup>1</sup>, G. Aroca-Martínez<sup>1</sup>, R. Daza-Arnedo<sup>2</sup>, M. Raad-Sarabia<sup>3</sup>, J. Luis Torres<sup>4</sup>, N. Pajaro-Galvis<sup>3</sup>, I. Uparella-Gulfo<sup>5</sup>, D. Porto-Corbacho<sup>3</sup>, S. Sarabia-Cannepa<sup>6</sup>, E. Ramos-Clason<sup>5</sup>

#### ABSTRACT

Diabetic kidney disease (DKD) is one of the chronic complications with the highest incidence of diabetes mellitus and is a public health problem today. Classically, five stages defined by Mogensen in 1980 have been described, where the presence of albuminuria stands out as an early marker of renal compromise. However, 20-30% of patients with DKD have been documented in recent years who do not present with proteinuria despite having a compromised glomerular filtration rate. This group has been called non-albuminuric phenotype ERD. Several atypical phenotypes have been described, the non-albuminuric phenotype being one of the most frequent in this group. Next, we review the non-albuminuric phenotype of diabetic kidney disease, from its pathophysiology to therapeutic measures that impact mortality and progression to end-stage kidney disease.

**KEYWORDS:** Diabetic kidney disease, non-albuminuric phenotype, albuminuric phenotype

(ERD) es una de las complicaciones crónicas de mayor incidencia en la diabetes mellitus, considerándose en la actualidad un problema de salud pública. Clásicamente se han descrito 5 estadios definidos por Mogensen en 1980 donde destaca la presencia de albuminuria como marcador temprano de compromiso renal. Sin embargo, en los últimos años se ha documentado un 20-30% de pacientes con ERD que no cursan con albuminuria a pesar de tener un compromiso de la tasa de filtración glomerular. Este grupo se ha llamado como ERD fenotipo no albuminúrico. Se han descrito varios fenotipos atípicos, siendo el fenotipo no albuminúrico uno de los más frecuentes de este grupo. A continuación, realizamos una revisión del fenotipo no albuminúrico de la ERD, desde su fisiopatología hasta las medidas terapéuticas que impactan en la mortalidad y la progresión a enfermedad renal terminal

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad renal diabética, fenotipo no albuminúrico, fenotipo albuminúrico

#### RESUMEN

La enfermedad renal diabética

#### INTRODUCCIÓN

En los últimos años la incidencia

*Correspondencia:*  
Jorge Rico Fontalvo  
ORCID:  
0000-0002-2852-1241  
jorgericof@yahoo.com

*Financiamiento:*  
Ninguno.

*Conflicto de intereses:*  
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-02-2022  
Corregido: 07-11-2022  
Aceptado: 14-11-2022

- 1) Asociación Colombiana de Nefrología, Comité de Nefrodiabetes, Bogotá Colombia.
- 2) Servicio de Nefrología, Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia.
- 3) Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.
- 4) Servicio de Endocrinología, Clínica Las Américas Auna, Medellín Colombia
- 5) Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinu, Cartagena, Colombia
- 6) Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovascular, Hospital Manuel Uribe Ángel, Medellín, Colombia.

de Diabetes Mellitus (DM) ha aumentado de forma exponencial. A nivel mundial, para el año 2021, 537 millones de personas (edad 20 a 79 años) fueron diagnosticadas con DM, con una proyección a 643 millones para el 2030 y 783 millones para el año 2045<sup>(1,2)</sup>. La historia natural de la DM abarca el compromiso endotelial con predominio de complicaciones microvasculares como retinopatía, neuropatía y enfermedad renal crónica (ERC), además de complicaciones macrovasculares como la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. Estas comorbilidades conducen a un deterioro progresivo de la calidad de vida de los pacientes, junto a la disminución de la expectativa de vida<sup>(3)</sup>.

La DM es la principal causa de ERC a nivel mundial, tanto en países desarrollados como en países de bajos ingresos, es así como la prevalencia de enfermedad renal diabética (ERD) ha experimentado un crecimiento progresivo en los últimos años teniendo en cuenta el reciente diagnóstico de millones de casos de DM cada año<sup>(4,5)</sup>.

La ERD define a los pacientes con DM que presentan un compromiso de la función renal evaluado por la presencia de albuminuria, descenso de la tasa de filtrado glomerular (TFG), o ambas variables<sup>(6)</sup>. La prevalencia de la ERD en adultos se estima en un 34.5%, observándose un compromiso de la TFG (con o sin albuminuria) en el 17.7% de los casos aproximadamente, mientras que la prevalencia de la albuminuria (con o sin descenso de la TFG) es de alrededor un 23.7%<sup>(4)</sup>.

La albuminuria incrementada es uno de los marcadores que sugieren la presencia de ERD, por lo que es de suma utilidad su detección para definir el diagnóstico y pronóstico en el paciente con DM. Sin embargo, en los últimos años se ha determinado que un porcentaje de pacientes, alrededor de 20-30%, presentan compromiso de la TFG previo a la aparición de albuminuria incrementada y un 5% de los pacientes con ERD nunca desarrollan proteinuria, por lo que se ha denominado a este subgrupo de individuos como pacientes diabéticos con fenotipo no albuminúrico de la enfermedad.

A continuación, realizamos una revisión del fenotipo indicado desde su fisiopatología hasta las medidas terapéuticas que impactan en la mortalidad y la progresión hacia enfermedad renal que requiera terapia de reemplazo renal.

## Enfermedad Renal Diabética

Dentro de las complicaciones microvasculares de la DM, la ERD constituye una de las complicaciones más frecuentes, y sin duda grave por sus implicaciones, ocurriendo en aproximadamente el 30 a 50% de los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2. La ERD es la causa principal de ERC con requerimiento de tratamiento de reemplazo renal en esta población<sup>(7)</sup>.

La Clasificación propuesta por Mogensen y Colaboradores en 1980, que se planteó más para los pacientes con DM tipo 1, dividió la ERD en estadios, y fue aceptada universalmente para dicho propósito: el estadio 1 se caracteriza por la presencia de hiperfiltración glomerular con el consiguiente aumento de la TFG y del tamaño renal; el estadio 2 se desarrolla silenciosamente a lo largo de los años y se caracteriza por lesiones morfológicas dadas por engrosamiento de la membrana basal glomerular de los capilares, sin signos de enfermedad clínica; el estadio 3 se inicia con la presencia de albuminuria en niveles bajos (actualmente se denomina Albuminuria A2 previamente denominado microalbuminuria) con una tasa de excreción de albúmina en orina de 30 a 300 mg/gr asociado a una disminución progresiva de la TFG. El estadio 4 constituye la ERD manifiesta con un deterioro marcado de la TFG y progresión a albuminuria mayor a 300 mg/gr (actualmente se denomina Albuminuria A3 previamente denominado macroalbuminuria) conduciendo, finalmente, a la aparición de uremia secundaria a la enfermedad renal avanzada que constituye el estadio 5<sup>(8)</sup>. Los estadios 1 y 2 son preclínicos, el estadio 3 se constituye como el inicio o aparición de la enfermedad clínica y los estadios 4 y 5 son aquellos que determinan el paso a enfermedad renal con requerimiento de terapias de reemplazo renal<sup>(9)</sup>.

Desde entonces, la albuminuria incrementada constituye un marcador distintivo de daño renal en la ERD, y adicionalmente ha sido utilizada como un método para la tamización de su aparición, considerándose en algún momento que en ausencia de microalbuminuria no era posible atribuir a la DM la aparición de ERC. Es de anotar, que según los estadios definidos por Mogensen, durante las etapas iniciales de la enfermedad hay ausencia de albuminuria por lo que no es posible utilizarlo como un biomarcador temprano; lo anterior implicando que la detección temprana de aparición

de daño renal en estos pacientes es un reto diagnóstico con un grado de mayor dificultad en aquellos individuos que presentan niveles normales o supranormales en la TFG<sup>(10,11)</sup>.

En segundo lugar, otra dificultad para el diagnóstico temprano de ERD se ha debido a la ausencia de una progresión lineal en la aparición de los diferentes grados de albuminuria y un deterioro subsecuente de la función renal, hasta llegar a progresar a enfermedad renal en etapa avanzada. Una de las causas de estas variaciones es la regresión de la presencia de albuminuria en una gran proporción de pacientes con DM tipo 1 y tipo 2<sup>(12,13)</sup>.

Un tercer punto radica en que el origen de la albuminuria en la ERD no es exclusivamente de origen glomerular pues gran parte es reabsorbida a nivel tubular y las patologías que comprometan el glomérulo renal o el sistema tubular podrían influir en su aparición<sup>(14,15)</sup>, hecho que se evidencia en el trabajo de Nauta y Cols. donde se documentó que tanto el daño glomerular como tubular podrían estar asociados a la presencia de albuminuria aun en ausencia de alteraciones en la TFG, sugiriendo a la albúmina como un marcador de daño tubular además de glomerular<sup>(16)</sup>.

Desde hace algunos años se ha destacado de forma importante la heterogeneidad de la ERD y han surgido, además del fenotipo albuminúrico clásico, otros nuevos fenotipos que abarcan todos los tipos de daño renal que ocurren en los individuos con DM. Estos se han denominado, globalmente, fenotipos atípicos, para resaltar de estos el fenotipo no albuminúrico o no proteinúrico, que es el objeto de esta revisión<sup>(11,17)</sup>.

Datos del estudio NHANES III, mostraron que el 36% de un total de 1197 pacientes con DM y TFG <60 ml/min1.73 m<sup>2</sup>, no presentaban albuminuria<sup>(18)</sup>, resultados similares a los encontrados en una cohorte de 301 pacientes australianos con una prevalencia de fenotipo no albuminúrico de un 36%<sup>(19)</sup>. Estos datos se constituyeron como las primeras descripciones de una ERD con fenotipo no albuminúrico en pacientes con DM tipo 2, no asociada claramente con el control glucémico, con menores tasas de retinopatía, fuerte asociación con hipertensión arterial y un mayor compromiso cardiovascular aterosclerótico sugiriendo predominancia del daño macrovascular y generando la teoría de su posible contribución a la aparición de nefropatía<sup>(20)</sup>.

Estudios posteriores, entre ellos el UKPDS, mostraron que en el grupo de pacientes en estadio 3 de ERC había predominio del fenotipo no albuminúrico<sup>(21)</sup>. Inicialmente se consideró que este hallazgo obedecía a la sobrestimación del descenso de la TFG por la ecuación MDRD, lo cual fue descartado por estudios que contrastaron sus mediciones estimadas contra mediciones por medio isotópico<sup>(22)</sup>.

En el estudio de Kramer y Cols. , al excluir a los pacientes con DM que recibían tratamiento con iECAs, más de un tercio de ellos no tenían proteinuria; en este momento se planteó que la ERD no albuminúrica obedecía a mecanismos distintos a la gloméruloesclerosis diabética clásica, asumiendo el posible compromiso debido a pérdida de nefronas, envejecimiento renal prematuro, fibrosis intersticial, enfermedad vascular isquémica, nefritis túbulointersticial y émbolos de colesterol; sin embargo, esta teoría no fue comprobada de forma histológica<sup>(23)</sup>.

Tiempo después, Caramori y Cols. estudiaron a 105 pacientes con 10 años de evolución con DM tipo 1 y ausencia de proteinuria, que fueron llevados a biopsia renal y fueron clasificados y agrupados de acuerdo a la medición de la TFG; un 22% de los pacientes tenían una TFG <90 ml/min, en estos se documentaron lesiones glomerulares más avanzadas sin describirse nódulos de Kimmelstiel-Wilson ni lesiones escleróticas; el hallazgo de una TFG reducida fue mucho más común en el grupo de pacientes en particular si también había retinopatía y/o hipertensión arterial. Este informe confirma que la TFG reducida se produce entre los pacientes con DM tipo 1 no albuminúricos de larga evolución y se asocia con lesiones glomerulares diabéticas más avanzadas y, probablemente, con un mayor riesgo de progresión a ERC<sup>(22)</sup>.

Esto nos permite plantear una hipótesis, de que este fenotipo puede también tener algunas características diferentes entre los pacientes con DM tipo 1 y tipo 2.

### **Fisiopatología de enfermedad renal diabética no albuminúrica**

Desde la primera descripción del fenotipo no albuminúrico de la ERD en 1994<sup>(24)</sup>, se ha evidenciado una diferencia marcada en los hallazgos histológicos respecto a los pacientes con proteinuria temprana, que sugieren un fundamento fisiopatológico diferente como origen del daño

renal en comparación con aquellos que presentan albuminuria previa al descenso de la TFG. Se ha sugerido que la senescencia temprana del riñón diabético, la presencia de fibrosis intersticial, la enfermedad vascular renal, los microémbolos de colesterol, el engrosamiento de la membrana basal capilar y la expansión mesangial pueden contribuir

al desarrollo de ERD no albuminúrica a diferencia de la glomerulosclerosis diabética clásica que caracteriza la ERD con proteinuria, encontrándose una mayor prevalencia de macroangiopatía en pacientes con fenotipo no albuminúrico<sup>(25)</sup>. Ver **figura número 1**.

**Figura 1.** Factores fisiopatológicos que se asocian a la ERD fenotipo no albuminúrico.

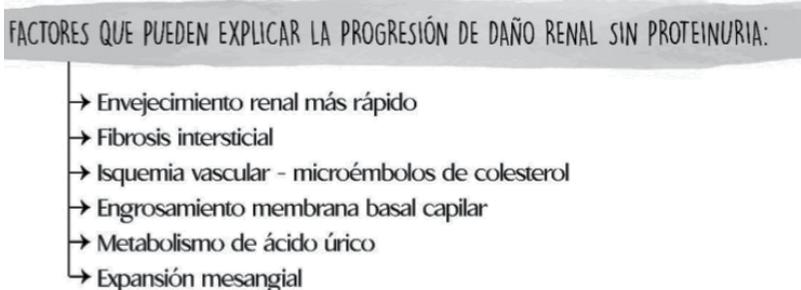


Figura de autoría propia. Tomada de referencia<sup>(25)</sup>

Estudios histopatológicos han descrito que a pesar de los cambios que se desarrollan en la estructura glomerular de los pacientes con ERD, la expresión de proteínas que mantienen la integridad del diafragma de hendidura y, por lo tanto, la estructura de filtración no se ve afectada en pacientes con insuficiencia renal no albuminúrica<sup>(26)</sup>. Sin embargo, se ha asociado la disminución de la TFG con injuria del intersticio renal a nivel tubular en lugar del daño glomerular típico de la ERD albuminúrica. La proliferación de la matriz mesangial, el aumento de la fibrosis glomerular, el engrosamiento de la membrana basal y el aumento del colágeno tipo IV en el intersticio y en los glomérulos son algunos cambios patológicos que se demostraron en ratas y pacientes con ERD no albuminúrica<sup>(27,28)</sup>

Otro punto a tener en cuenta a nivel fisiopatológico es la hipótesis que sugiere que aquellos pacientes con normoalbuminuria que desarrollan ERC con requerimiento de terapia de reemplazo renal podrían presentar una tasa exagerada de fragmentación de la albúmina urinaria por parte de los lisosomas en el líquido tubular lo que disminuiría la concentración de albúmina intacta en orina, que es aquella que se mide por ensayos convencionales<sup>(29)</sup>.

Los fármacos que actúan a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como los IECAs y los bloqueadores del receptor

de angiotensina (ARA II), son prescritos a pacientes con DM de forma muy común. Se ha considerado que el efecto antiproteinúrico de estos medicamentos sea responsable de enmascarar la presencia de albuminuria real en pacientes con DM fenotipo no albuminúrico, sin embargo, esta hipótesis no ha sido comprobada<sup>(27)</sup>.

La historia natural de la ERD no albuminúrica aún no es claramente definida, sin embargo, diversos estudios han demostrado que su pronóstico es ligeramente benigno en cuanto a la progresión a ERC avanzada cuando se compara con el fenotipo clásico albuminúrico; además, se asocia con una menor incidencia de mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por falla cardíaca y también menos incidencia de retinopatía diabética<sup>(30)</sup>.

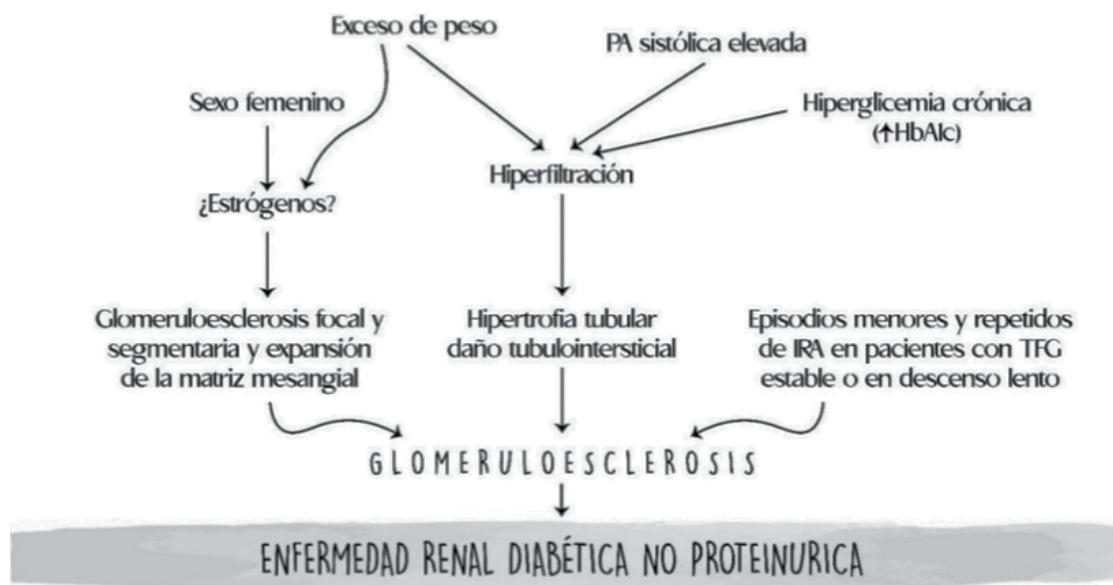
*Kramer y col.* realizaron el seguimiento a 38 meses de 89 pacientes con DM tipo 2 y una TFG <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, siendo 17% normoalbuminúricos, 40% con microalbuminuria y 43% macroalbuminuria; de los subgrupos ninguno de los pacientes normoalbuminúricos requirió diálisis, en comparación con 36 y 38 en los grupos de micro y macroalbuminuria respectivamente. Adicional a lo anterior, se evidenció que la TFG y los niveles de creatinina sérica eran estables en los individuos sin proteinuria que en los otros dos grupos<sup>(31)</sup>.

Dentro de los factores de riesgo que se han

descrito para la aparición de ERD fenotipo no albuminúrico destacan el sexo femenino, debido a la variación en los niveles de estrógenos que presentan las mujeres a lo largo de la vida, la obesidad, por la alta resistencia a la insulina que tienen estos pacientes, y el índice de masa corporal. Además, incluimos en los grupos de alto riesgo para el desarrollo de este fenotipo a aquellos pacientes

con una elevación de la presión arterial sistólica, individuos de raza negra, y niveles de hemoglobina glicosilada elevados <sup>(32)</sup>. En los últimos años se ha incluido la hipótesis que afirma que la lesión renal aguda a repetición se constituye en un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad, sin embargo, no ha sido demostrada su asociación en estudios retrospectivos <sup>(33)</sup>. Ver **figura 2**

**Figura 2.** Factores de riesgo y progresión natural de ERD no albuminúrica. Adaptado de <sup>(41)</sup>



### Marcadores tempranos de diagnóstico en ERD no albuminúrica

El diagnóstico clínico de la ERD ha sido el pilar fundamental para establecer el compromiso renal en pacientes con DM; el deterioro de la TFG y la presencia de albúmina en orina medida en recolección de 24 horas o preferiblemente la relación de albúmina/creatinina, en muestra ocasional de orina (RAC), confirman el diagnóstico. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, las limitaciones para la detección de albuminuria, sobre todo en el fenotipo “no albuminúrico”, hacen necesaria una búsqueda de marcadores tempranos para el diagnóstico de la enfermedad, además de que permitan la detección temprana de aquellos individuos con mayor riesgo de una disminución de la TFG <sup>(34)</sup>.

Se ha sugerido que la historia familiar, los antecedentes de tabaquismo, las mediciones ambulatorias de la presión arterial, el estado de

la retinopatía y los niveles de lípidos plasmáticos pueden contribuir a la precisión predictiva para detectar personas con mayor riesgo de padecer una enfermedad con progresiva disminución de la TFG <sup>(35,36)</sup>. Al mismo tiempo, es importante considerar el comportamiento de la TFG dentro del seguimiento y evolución del comportamiento de la función renal. Se considera rápida progresión de la enfermedad renal cuando hay una caída en la TFGe > 5 cc/min/año.

En los últimos años, se han publicado varios estudios en pacientes con DM identificado un gran número de biomarcadores en suero y orina que se correlacionan con la disminución de la TFGe más allá de la albuminuria (e incluso de forma más temprana), lo que permite mejorar la predicción de la ERD, y por lo tanto la aparición de enfermedad renal avanzada.

En primer lugar, se ha identificado una asociación lineal entre los niveles de ácido úrico en

rango elevado y la disminución de la TFG tanto en individuos con DM como en individuos sanos<sup>(37)</sup>, se cree que esta relación se debe a la acción del ácido úrico como agente proinflamatorio a nivel renal, por lo que además de proponerse como un biomarcador inicial se ha identificado también como un objetivo terapéutico<sup>(38)</sup>. Por otra parte, se han asociado diversos mediadores inflamatorios a un descenso en la TFG sobre todo en la DM tipo 1; los niveles circulantes de los receptores 1 y 2 de factor de necrosis tumoral (TFN) se han evaluado como un factor independiente, relacionado con el descenso de la TFG; valores elevados de estos receptores se han documentado en pacientes con DM<sup>(39)</sup>. Otros biomarcadores que se han considerado como potencialmente detectables, tanto en orina como en plasma de individuos con ERD temprana, son la interleucina-6 circulante, la proteína C reactiva y la proteína quimiotáctica de monocitos urinarios-1 (MCP-1)<sup>(40)</sup>.

En cuanto al compromiso tubular que caracteriza la ERD fenotipo no albuminúrico, se ha demostrado una asociación con diversos marcadores que se asocian al compromiso en el sistema tubular renal. Como marcadores independientes del deterioro de la TFG se han descrito los siguientes: molécula de lesión renal 1 (KIM-1), tanto en suero como en orina, los niveles de  $\beta 2$ -microglobulina, la proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático (FABP) y la proteína 4 de unión al retinol sérico (este último en DM2)<sup>(41,42,43)</sup>. Otros biomarcadores que se han asociado con la pérdida de TFG incluyen: adiponectina urinaria de alto peso molecular, colágeno tipo IV, vasopresina circulante, medida como copeptina y, factor de crecimiento de fibroblastos 21, todos en pacientes con DM tipo 2 (excepto colágeno IV urinario que se ha documentado su asociación tanto en individuos con DM tipo 1 y 2<sup>(44)</sup>). Además, en los últimos años, se ha destacado el estudio del proteoma urinario como marcador temprano multidimensional para la ERD en fases tempranas y con fenotipo no albuminúrico; el método proteómico de análisis de proteínas permite una evaluación rápida del proteoma, que es el inventario completo de proteínas expresadas en una muestra biológica. Con este método, las muestras biológicas como la orina, el plasma o el suero, se pueden analizar sistemáticamente con el objetivo de identificar, cuantificar y discernir la función de todas las

proteínas observables y estudios han demostrado que los paneles de múltiples marcadores, que representan diferentes vías de la enfermedad y que incluyen biomarcadores inflamatorios, tubulares y proteicos mejoran la predicción de la disminución de la TFG en pacientes con DM2 más allá de los factores de riesgo tradicionales<sup>(45)</sup>.

### **Medidas terapéuticas en enfermedad renal diabética no proteinúrica**

Los cambios en la historia natural de la ERD no albuminúrica y su progresión a lo largo del tiempo están relacionados con el tipo y la intensidad de intervenciones preventivas y terapéuticas destinadas tanto al control de los factores de riesgo como al control de la glucemia, la presión arterial y los lípidos en individuos con DM confirmada. El control de los factores de riesgo, en pacientes con declinación en la TFG con normoalbuminuria puede ayudar a enlentecer el descenso de la TFG tanto como la trayectoria de la albuminuria en personas con fenotipo albuminúrico de ERD. Si bien se ha demostrado un impacto de los IECAs y de los ARA II en la progresión de la proteinuria de los individuos con ERD, no existe aún un tratamiento específico para la ERD fenotipo no albuminúrico.

En los últimos años, diversos estudios se han desarrollado para el control de la ERD teniendo como objetivo terapéutico medidas que van más allá del abordaje anteriormente mencionado. Sin embargo, cabe resaltar que ningún ensayo clínico ha evaluado como subgrupo inicial a los individuos con ERD no albuminúrica.

Los fármacos inhibidores de la proteína quinasa C, fármacos que interfieren con los productos finales de glicosilación avanzada, la pentoxifilina, antagonistas de la endotelina (atrasentán), antagonistas selectivos del receptor mineralocorticoide (finerenona), y el alopurinol, son algunos de los fármacos que recientemente se han iniciado para el tratamiento de la ERD<sup>(46)</sup>, pero aún faltan estudios que comprueben su eficacia en esta enfermedad y evidencia, sobre todo en pacientes con ERD fenotipo no albuminúrico, porque los estudios han incluido más pacientes con presencia de albuminuria.

Con respecto a los fármacos utilizados en el tratamiento de DM2, en primer lugar, se ha evidenciado la eficacia de los arGLP-1 en la progresión de ERD; en general, los estudios con

arGLP-1 demostraron reducción del objetivo compuesto renal, vehiculizado por reducción de albuminuria, sin claros efectos sobre los desenlaces duros renales. El estudio AWARD-7 mostró disminución de declinación de TFG en forma significativa de Dulaglutida vs iGlar, no así con albuminuria. El estudio SUSTAIN-6<sup>(47)</sup> que evaluó los desenlaces cardiovasculares en individuos con DM tipo 2 demostró superioridad de Semaglutida, con reducción del 26% del MACE con respecto al placebo. Adicionalmente, dentro de los objetivos secundarios, demostró que las tasas de nefropatía nueva o de empeoramiento de una previa fueron menores en el grupo que recibió Semaglutida, incluyéndose población con fenotipo no albuminúrico, sin embargo, no se han realizado estudios post hoc de esta población.

Por otra parte, el estudio LEADER<sup>(48)</sup>, con Liraglutida frente a placebo demostró en cuanto al desenlace renal compuesto secundario (nueva aparición de macroalbuminuria, duplicación de niveles de creatinina y TFGe  $\leq 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, terapia de reemplazo renal o muerte por causa renal) una disminución de estos eventos en los pacientes pertenecientes al grupo de Liraglutida (268 de 4668) frente a aquellos en el grupo placebo (337 de 4672), incluyéndose individuos con ausencia de albuminuria al inicio del estudio. Hay que considerar que la reducción de riesgo de desenlace renal fue dirigida por efecto sobre albuminuria<sup>(48)</sup>. Finalmente, el estudio REWIND que evaluó el uso de Dulaglutida frente a placebo, tanto en prevención primaria como secundaria, el resultado compuesto renal (nueva macroproteinuria, descenso sostenido de TFGe  $\geq 30\%$  o reemplazo renal) se desarrolló con menor frecuencia en dulaglutida vs placebo (HR 0.85 (95% CI: 0.77–0.93),  $p=0.0004$ ], efecto generado por la reducción de albuminuria [HR 0.77 (95% CI: 0.68–0.87),  $p < 0.001$ ]. El descenso sostenido de la TFGe  $\geq 30\%$  [HR 0.89 (95% CI: 0.78–1.01),  $p=0.066$ ] y el reemplazo renal [HR 0.75 (95% CI: 0.39–1.44),  $p=0.39$ ] no fueron significativos. Sin embargo, en los análisis de sensibilidad, cuando se evaluó el deterioro sostenido de la TFGe  $\geq 40\%$ ,  $50\%$  y  $57\%$ , si se lograron beneficios en enlentecer la progresión de la enfermedad renal en los pacientes intervenidos con Dulaglutida, efecto que se dio de manera global tanto en pacientes con ERD albuminúrica como no albuminúrica. Es importante anotar, que

hasta el momento los ArGLP-1 no tienen estudios en pacientes con ERD y con objetivo primario renal. Todos estos resultados son en sus estudios pivótales cardiovasculares y los desenlaces renales evaluados son objetivos secundarios.

De los inhibidores del transportador sodio-glucosa 2 (iSGLT-2), los estudios pivótales fueron EMPAREG- OUTCOME, DECLARE-TIMI y PROGRAMA CANVAS, con Empagliflozina, Dapagliflozina y Canagliflozina respectivamente; se evaluaron objetivos primarios y desenlaces cardiovasculares y renales. Los efectos de Empagliflozina sobre la hemodinámica renal se han estudiado a profundidad, y es importante resaltar que el estudio que evaluó los desenlaces cardiovasculares en individuos con DM tipo 2, usando este medicamento, incluía pacientes con fenotipo albuminúrico como no albuminúrico; la Empagliflozina previno casi por completo la caída de la TFG durante un seguimiento de tres años en todos los niveles de albuminuria, sin embargo, es válido resaltar que el efecto fue máximo en aquellos pacientes con albuminuria severamente incrementada (A3), mucho menor en aquellos pacientes con normoalbuminuria. Este hallazgo se confirmó recientemente en un análisis retrospectivo de pacientes en tratamiento con iSGLT-2 frente a placebo en ERD no albuminúrica que demostró que la disminución de la TFGe en el grupo tratado con iSGLT-2 fue significativamente menor que en el grupo placebo<sup>(50)</sup>. El estudio DECLARE-TIMI con Dapagliflozina, fue un estudio con más de 17.000 pacientes, en donde la gran mayoría no tenía albuminuria y solo un 7% de los pacientes en el estudio tenía TFGe menor de 60 cc/min. En los objetivos secundarios, se evaluó desenlace renal compuesto específico (disminución sostenida confirmada de la TFGe  $\geq 40\%$ , ERT, TFGe sostenida confirmada  $< 15$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y/o muerte renal) encontrando datos muy importantes, dados por una reducción bastante significativa del 47% en los pacientes intervenidos con Dapagliflozina vs placebo. Este estudio nos permite plantear la hipótesis de que podría existir un efecto nefroprotector en pacientes sin albuminuria<sup>(51)</sup>. Sin embargo, cabe resaltar que en los estudios donde se evaluaron específicamente los desenlaces renales, DAPA-CKD (Dapagliflozina) y CREDENCE (Canagliflozina) no incluyeron pacientes con fenotipo no albuminúrico.

### ¿Qué nueva evidencia hay en pacientes con DM y ERD no albuminúrica?

Recientemente, se publicaron los resultados del estudio EMPA-KIDNEY, un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de Empagliflozina (10 mgs/día) cuyo objetivo fue evaluar los resultados cardio-renales en pacientes con ERC diabética y no diabética, estudio que incluyó más de 6000 individuos. El objetivo primario fue el tiempo hasta la primera aparición de progresión de la enfermedad renal (definida como requerimiento de reemplazo renal, disminución sostenida de la TFGe  $<10$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, muerte renal o una disminución sostenida de  $\geq 40\%$  en la TFGe a partir de la aleatorización) o la aparición de muerte cardiovascular. Los resultados mostraron que los pacientes con ERC diabética y no diabética intervenidos con empagliflozina presentaron una reducción de la progresión de la enfermedad renal y muerte cardiovascular en un 28%. El enlentecimiento de la TFGe se vio reflejada de manera estadísticamente significativa en todos los subgrupos de pacientes intervenidos con empagliflozina. Sin embargo, cuando se revisan los subgrupos de pacientes con albuminuria, los que tenían albuminuria  $> 300$  mgs/gr, si lograron el objetivo primario mientras que en los pacientes con albuminuria  $<300$  mgs/gr los resultados no fueron significativos. La gran reflexión que nos enseña este importante estudio es que nos demuestra y consolida la evidencia de que el fenotipo no albuminúrico, si existe, con factores de riesgo, trayectoria, pronóstico y evolución diferente al fenotipo clásico y que probablemente al ser poblaciones diferentes o heterogéneas necesitaremos en un futuro estudios específicos de intervención con este subgrupo (ERD fenotipo no albuminúrico). Falta esperar los resultados de los sub-análisis de este estudio para aclarar muchos interrogantes, en especial con este fenotipo de ERD <sup>(52)</sup>.

### CONCLUSIONES

La ERD fenotipo no albuminúrico ha sido descrita en los últimos años como una de las manifestaciones de la ERD. El enfoque diagnóstico de esta patología se convierte en un reto diagnóstico para el médico clínico debido a la ausencia de la albuminuria como marcador urinario temprano y un decremento de la TFG que no se manifiesta hasta fase tardía.

Los biomarcadores tempranos tanto en orina como en suero deben considerarse para un diagnóstico oportuno de la ERD no albuminúrica y permitir el inicio de intervenciones adecuadas que limiten su progresión a ERD.

Al día de hoy no existe un tratamiento específico que muestre evidencia sólida para el tratamiento de este fenotipo de ERD, sin embargo, los iSGLT2 y los arGLP1 podrían producir efectos favorables en pacientes con ERD establecida y futuros estudios específicos con este grupo de pacientes podrían dirigirse para poder consolidar estrategias específicas de intervención.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1) Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* Published online 2011. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.029.
- 2) Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Med (United Kingdom).* Published online 2019. doi: 10.1016/j.mpmed.2018.10.004.
- 3) Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab.* Published online 2016. doi:10.4103/2230-8210.183480.
- 4) De Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA - J Am Med Assoc.* Published online 2011. doi:10.1001/jama.2011.861.
- 5) Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: The twin epidemics. *Nat Med.* Published online 2006. doi:10.1038/nm0106-75.
- 6) Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* Published online 2018. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026.
- 7) Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care.* Published online 2014. doi:10.2337/dc14-1296.
- 8) Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes.* Published online 1983. doi:10.2337/diab.32.2. s64.
- 9) Chen Y, Lee K, Ni Z, He JC. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Advances, and Opportunities. *Kidney Dis.* Published online 2020. doi:10.1159/000506634.
- 10) A/L B Vasanth Rao VR, Tan SH, Candasamy M,

- Bhattamisra SK. Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. Published online 2019. doi:10.1016/j.dsx.2018.11.054.
- 11) Chawla V, Roshan B. Non-Proteinuric Diabetic Nephropathy. *Curr Diab Rep*. Published online 2014. doi:10.1007/s11892-014-0529-6.
  - 12) Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. Published online 2003. doi:10.1056/nejmoa021835.
  - 13) Araki SI, Haneda M, Sugimoto T, et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. Published online 2005. doi:10.2337/diabetes.54.10.2983.
  - 14) Dwyer JP, Parving H-H, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study. *Cardiorenal Med*. Published online 2011. doi:10.1159/000333249.
  - 15) Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: Retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int*. Published online 2007. doi:10.1038/sj.ki.5002041.
  - 16) Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJL, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care*. Published online 2011. doi:10.2337/dc10-1545.
  - 17) Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, Tang SCW, Nangaku M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology*. Published online 2021. doi:10.1111/nep.13860.
  - 18) Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: Results from the NHANES III. *Kidney Int*. Published online 2002. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00356.x.
  - 19) Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. Published online 2011. doi:10.1097/HJH.0b013e3283495cd6.
  - 20) Thomas MC, MacIsaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care*. Published online 2009. doi:10.2337/dc08-2186.
  - 21) Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. Published online 2006. doi:10.2337/db05-1620.
  - 22) Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: An indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes*. Published online 2003. doi:10.2337/diabetes.52.4.1036.
  - 23) Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal Insufficiency in the Absence of Albuminuria and Retinopathy among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Med Assoc*. Published online 2003. doi:10.1001/jama.289.24.3273
  - 24) Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, et al. Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes*. Published online 1994. doi:10.2337/diab.43.5.649.
  - 25) MacIsaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. Published online 2011. doi:10.1097/MNH.0b013e3283456546.
  - 26) Li XZ, He JC. An update: the role of Nephron inside and outside the kidney. *Sci China Life Sci*. Published online 2015. doi:10.1007/s11427-015-4844-1.
  - 27) Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care*. Published online 2013. doi:10.2337/dc12-2572.
  - 28) Yagil C, Barak A, Ben-Dor D, et al. Nonproteinuric diabetes-associated nephropathy in the cohen rat model of type 2 diabetes. *Diabetes*. Published online 2005. doi:10.2337/diabetes.54.5.1487.
  - 29) Osicka TM, Houlihan CA, Chan JG, Jerums G, Comper WD. Albuminuria in patients with type 1 diabetes is directly linked to changes in the lysosome-mediated degradation of albumin during renal passage. *Diabetes*. Published online 2000. doi:10.2337/diabetes.49.9.1579.
  - 30) Pugliese G, Solini A, Zoppini G, et al. High prevalence of advanced retinopathy in patients with type 2 diabetes from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Diabetes Res Clin Pract*. Published online 2012. doi:10.1016/j.diabres.2012.09.006.
  - 31) Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care*. Published online 2007. doi:10.2337/dc07-0387.
  - 32) Rico JE. *Enfermedad Renal Diabética. Nefrol básica 2 Soc Nefrol*. Published online 2018.
  - 33) Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B. Rethinking progression of CKD as a process of punctuated

- equilibrium. *Nat Rev Nephrol*. Published online 2018. doi:10.1038/s41581-018-0016-4.
- 34) Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with. *J Nephrol*. Published online 2020. doi:10.1007/s40620-019-00650-x.
- 35) Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. Published online 2006. doi:10.1681/ASN.2005101075.
- 36) Rico Fontalvo JE. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol*. 2021;8(2). doi:10.22265/acnef.8.2.561.
- 37) Pilemann-Lyberg S, Hansen TW, Tofte N, et al. Uric acid is an independent risk factor for decline in kidney function, cardiovascular events, and mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Published online 2019. doi:10.2337/dc18-2173.
- 38) Afkarian M, Polsky S, Parsa A, et al. Preventing Early Renal Loss in Diabetes (PERL) study: A randomized double-blinded trial of allopurinoldrational, design, and baseline data. *Diabetes Care*. Published online 2019. doi:10.2337/dc19-0342.
- 39) Coca SG, Nadkarni GN, Huang Y, et al. Plasma biomarkers and kidney function decline in early and established diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. Published online 2017. doi:10.1681/ASN.2016101101.
- 40) Nadkarni GN, Rao V, Ismail-Beigi F, et al. Association of urinary biomarkers of inflammation, injury, and fibrosis with renal function decline: The ACCORD trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. Published online 2016. doi:10.2215/CJN.12051115.
- 41) Sabbisetti VS, Waikar SS, Antoine DJ, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol*. Published online 2014. doi:10.1681/ASN.2013070758.
- 42) Araki SI, Haneda M, Koya D, et al. Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care*. Published online 2013. doi:10.2337/dc12-1298.
- 43) Klisic A, Kavacic N, Ninic A. Retinol-binding protein 4 versus albuminuria as predictors of estimated glomerular filtration rate decline in patients with type 2 diabetes. *J Res Med Sci*. Published online 2018. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_893\_17.
- 44) Araki SI, Haneda M, Koya D, et al. Association between urinary type IV collagen level and deterioration of renal function in type 2 diabetic patients without overt proteinuria. *Diabetes Care*. Published online 2010. doi:10.2337/dc10-0199.
- 45) Rico Fontalvo JE, Daza Anedo R, Raad Sarabia M, et al. Proteoma urinario en la enfermedad renal diabética. Estado del arte. *Rev Colomb Nefrol*. Published online 2021. doi:10.22265/acnef.8.3.546.
- 46) Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. Published online 2017. doi:10.2215/CJN.11491116.
- 47) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Published online 2016. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
- 48) Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Published online 2017. doi:10.1056/nejmc1713042.
- 49) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. Published online 2019. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- 50) Takahashi K, Nakamura A, Furusawa S, et al. Initial dip predicts renal protective effects after the administration of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. *J Clin Transl Endocrinol*. Published online 2020. doi: 10.1016/j.jcte.2020.100244.
- 51) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15): 1436-1446. Doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
- 52) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4): 323-34. Doi: 10.1056/NEJMoa1515920. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27299675.