

Actualización en el tratamiento de Nefropatía Diabética

Sociedad Peruana de Nefrología



Rosa María Ramírez Vela
Médico Nefrólogo – UPCH

Servicio de Nefrología – Clínica Delgado
Lab. de Investigación, Hospital Nacional Cayetano Heredia

NEFROPATIA DIABETICA

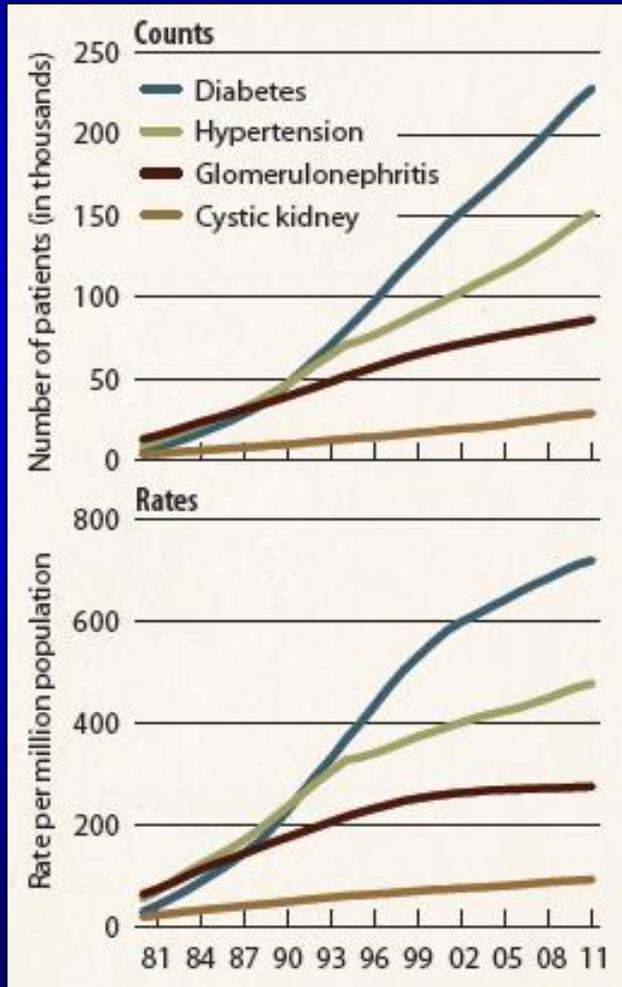
Agenda

1. 5 reglas del tratamiento de la Nefropatía diabética (ND)
2. Qué enseñanzas nos han dejado los nuevos estudios?
3. Estudios en desarrollo
4. Nuevos tratamientos para ERD
5. Mensajes para la casa

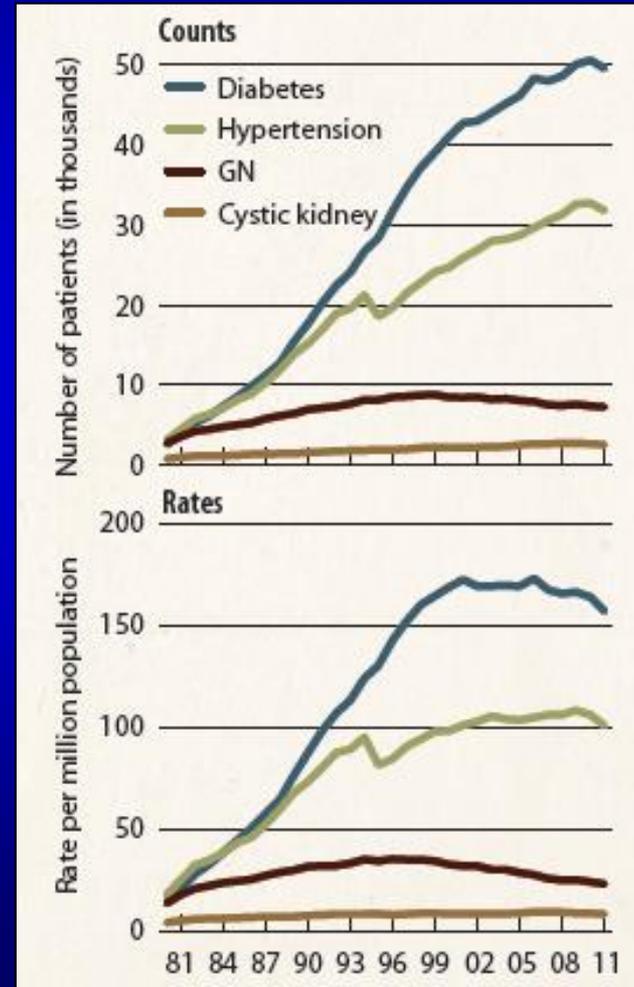
ERCT y Nefropatía Diabética

ND es la causa más común de ERCT

Prevalencia



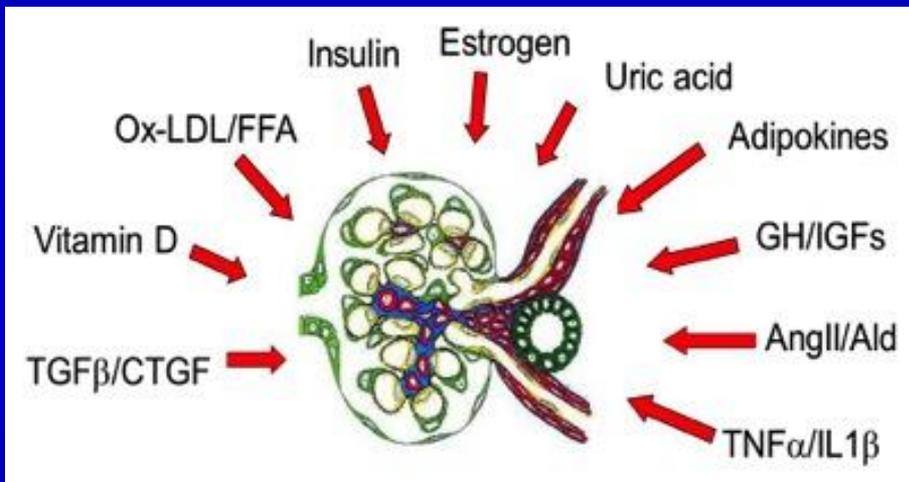
Incidencia



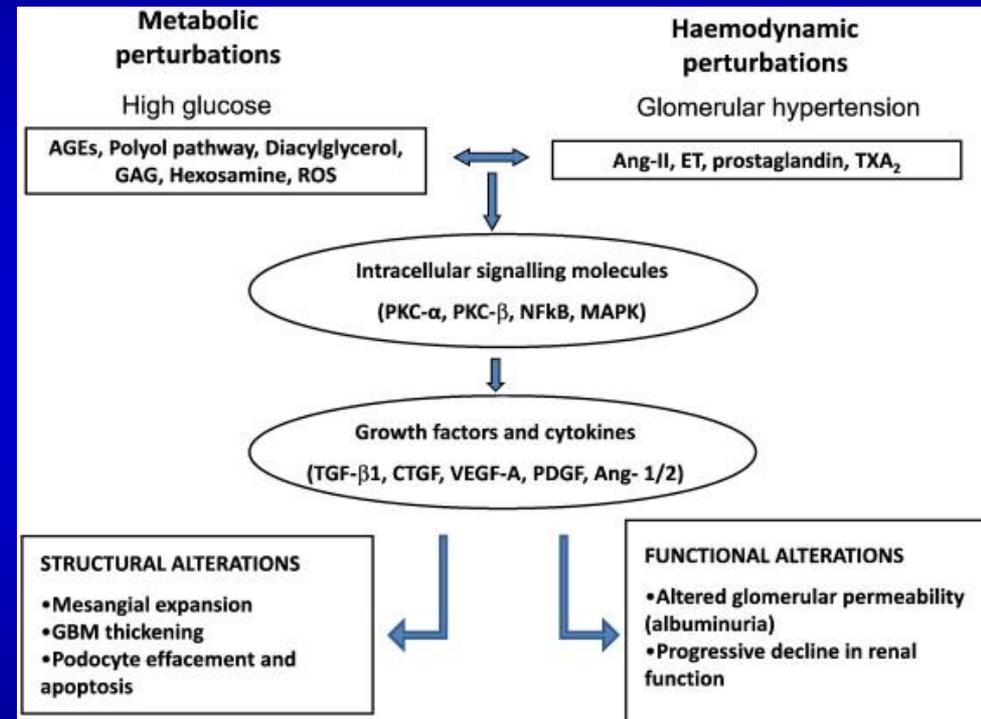
Enfermedad renal diabética

Un complejo entre factores locales y sistémicos...

Factores sistémicos



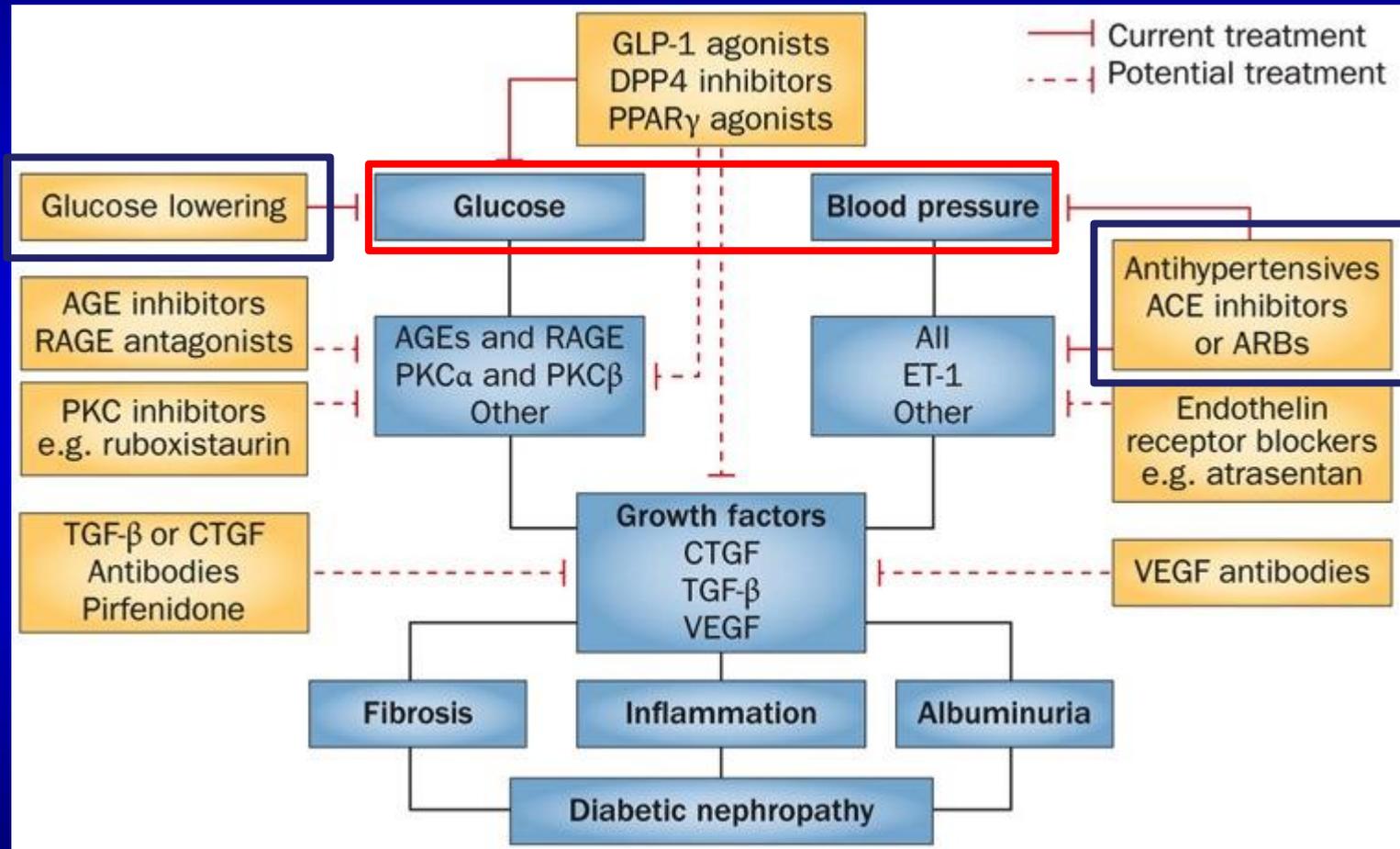
Factores locales



Muchas vías están involucradas!

Enfermedad renal diabética

Estrategias terapéuticas...



Las 5 reglas del tratamiento de la ND

1. Tratar de alcanzar un óptimo control de glucosa
HbA1c objetivo $<7\%$ (o personalizado)
2. Dejar de fumar
3. Controlar la PA
RR objetivo $< 140/90$
RR objetivo $< 130/80$ si proteinuria (de 1 g)
4. Uso de IECAs y/o ARA II: Nefroprotección
5. Considerar tratamiento hipolipemiante

1. Control de glucosa

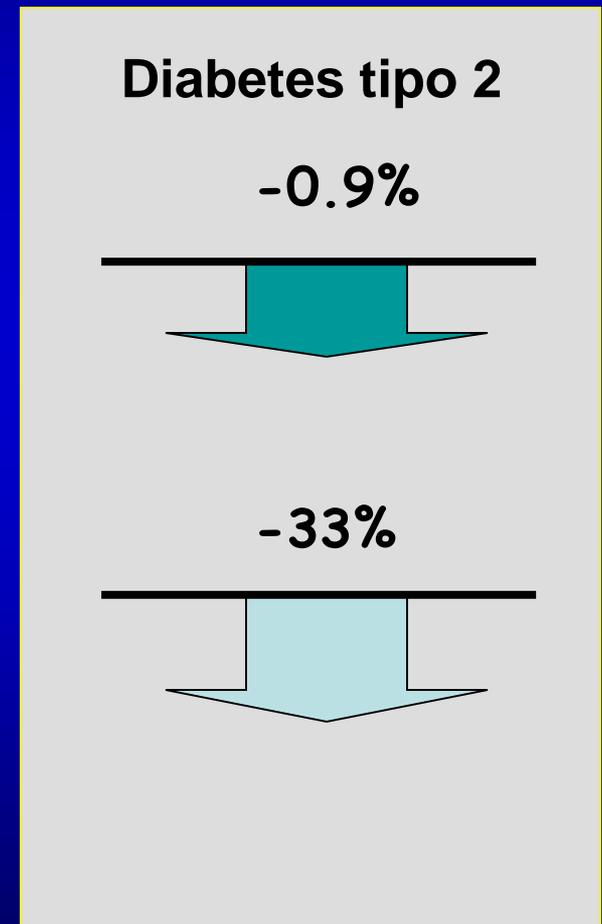
Control glicémico y riesgo de ND



DCCT. NEJM 1993

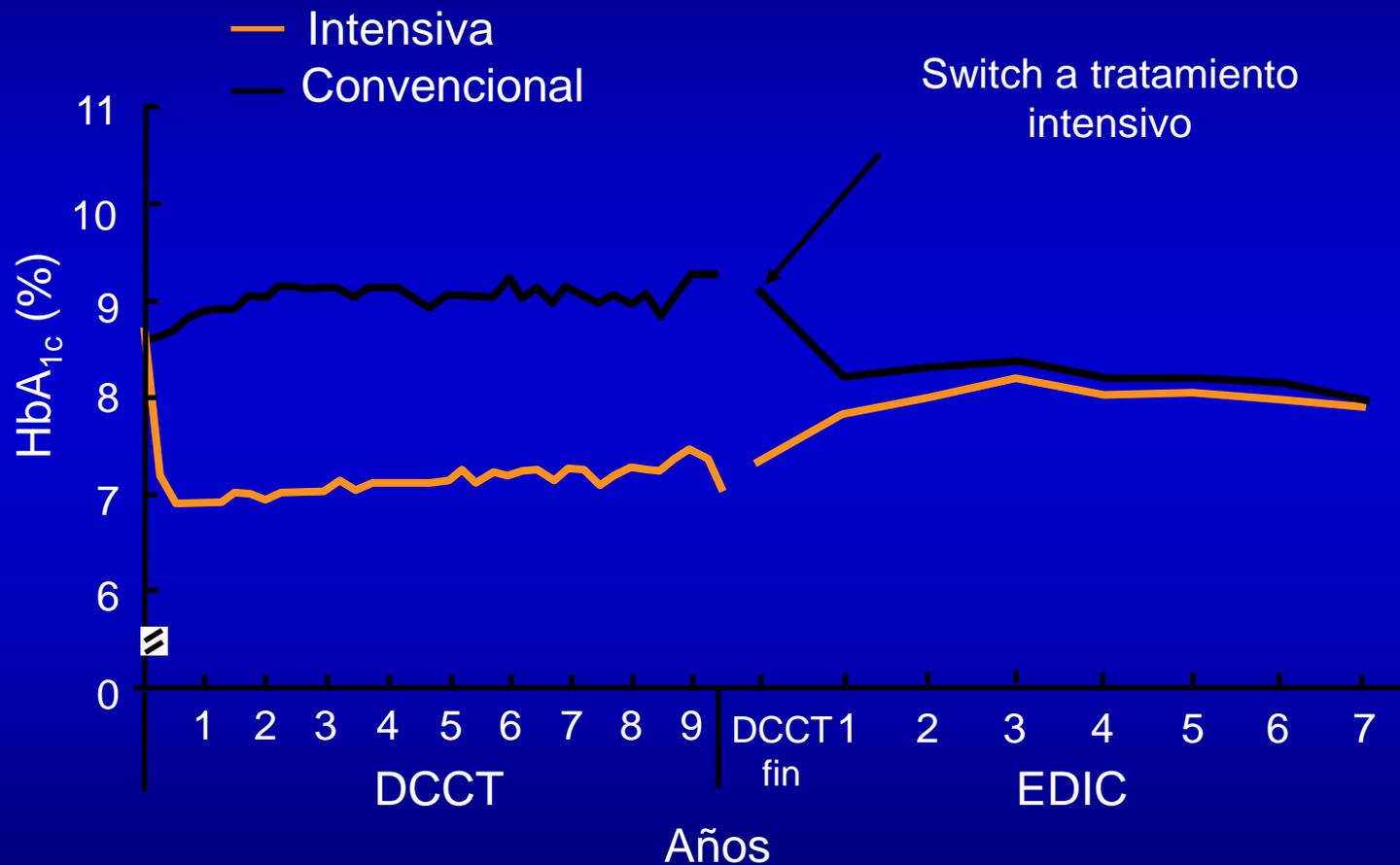
HbA_{1c}

**Riesgo de
nefropatía**

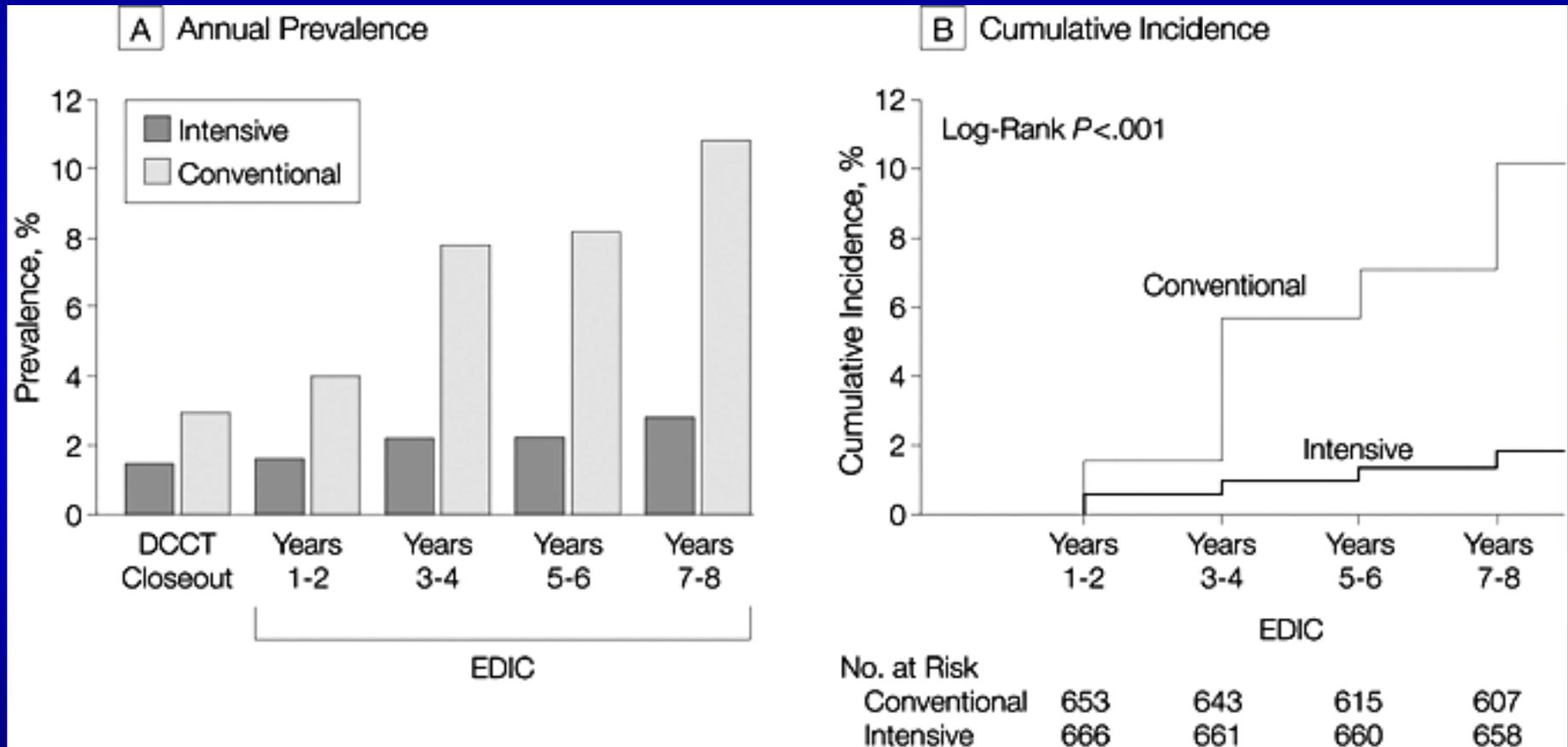


UKPDS 35. BMJ 2000

DCCT: Terapia intensiva reduce y mantiene la HbA_{1c}



Control glicémico intensivo previene albuminuria – memoria glicémica



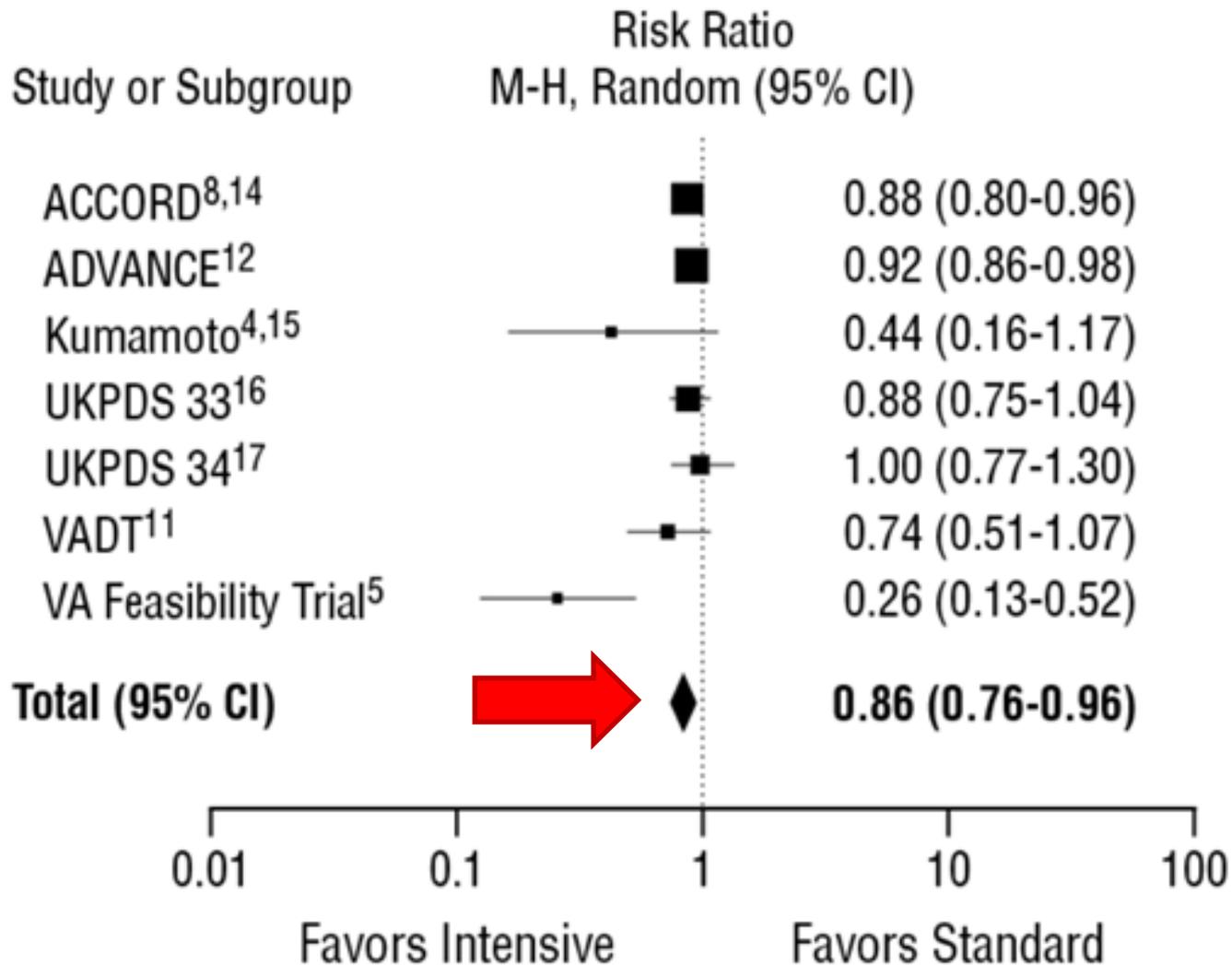
Legado a los 10 años del final del estudio UKPDS de un control precoz de glicemia

Media de seguimiento 8.5 años

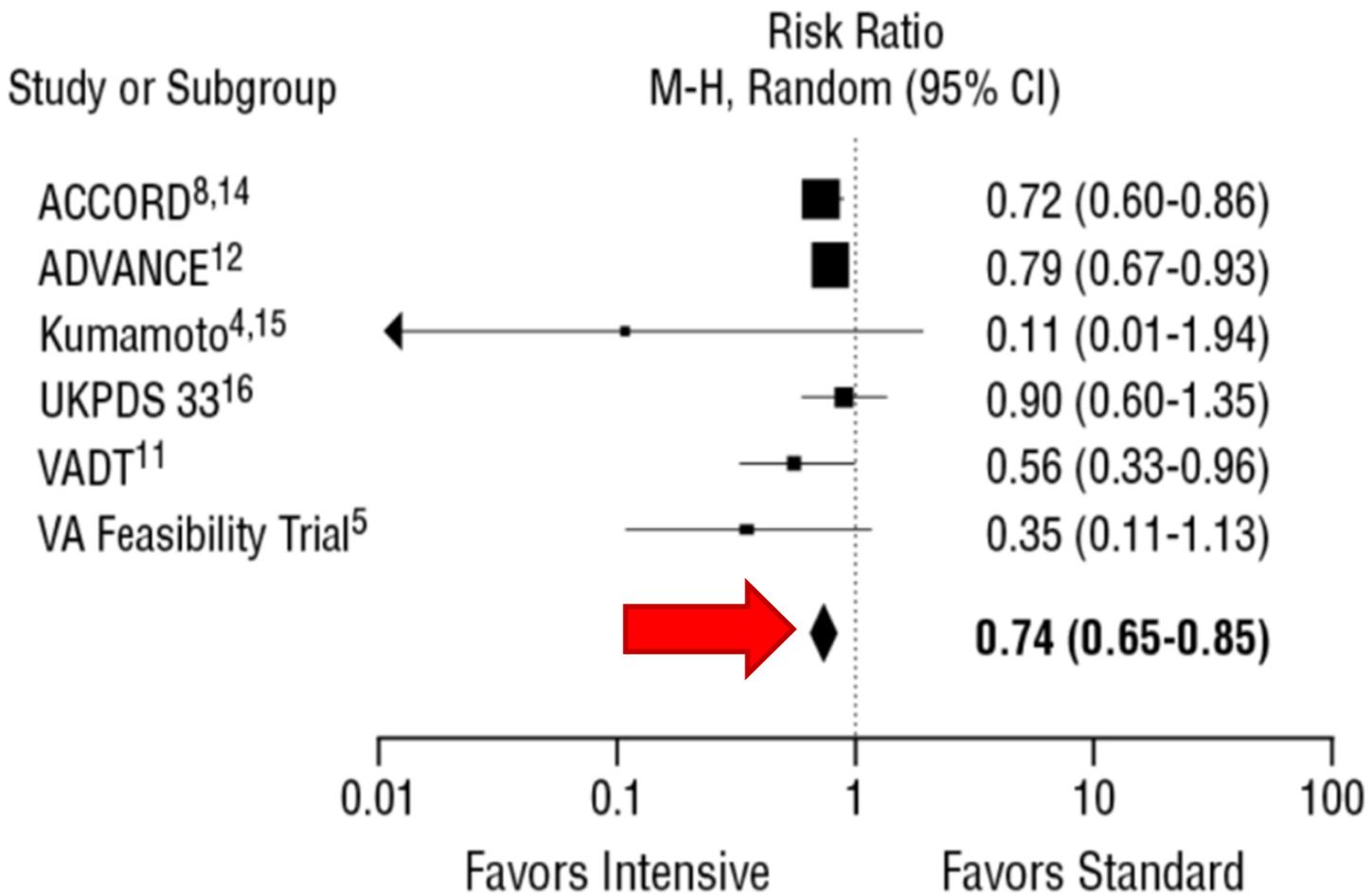
Objetivo final		1997	2007
Relacionado con la diabetes	<i>RRR:</i>	12%	9%
	<i>P:</i>	0.029	0.040
Enfermedad Microvascular	<i>RRR:</i>	25%	24%
	<i>P:</i>	0.0099	0.001
Infarto agudo de miocardio	<i>RRR:</i>	16%	15%
	<i>P:</i>	0.052	0.014
Mortalidad cardiovascular	<i>RRR:</i>	6%	13%
	<i>P:</i>	0.44	0.007

RRR = Relative Risk Reduction, P = Log Rank

Control Intensivo de glucosa reduce riesgo de MICROALBUMINURIA

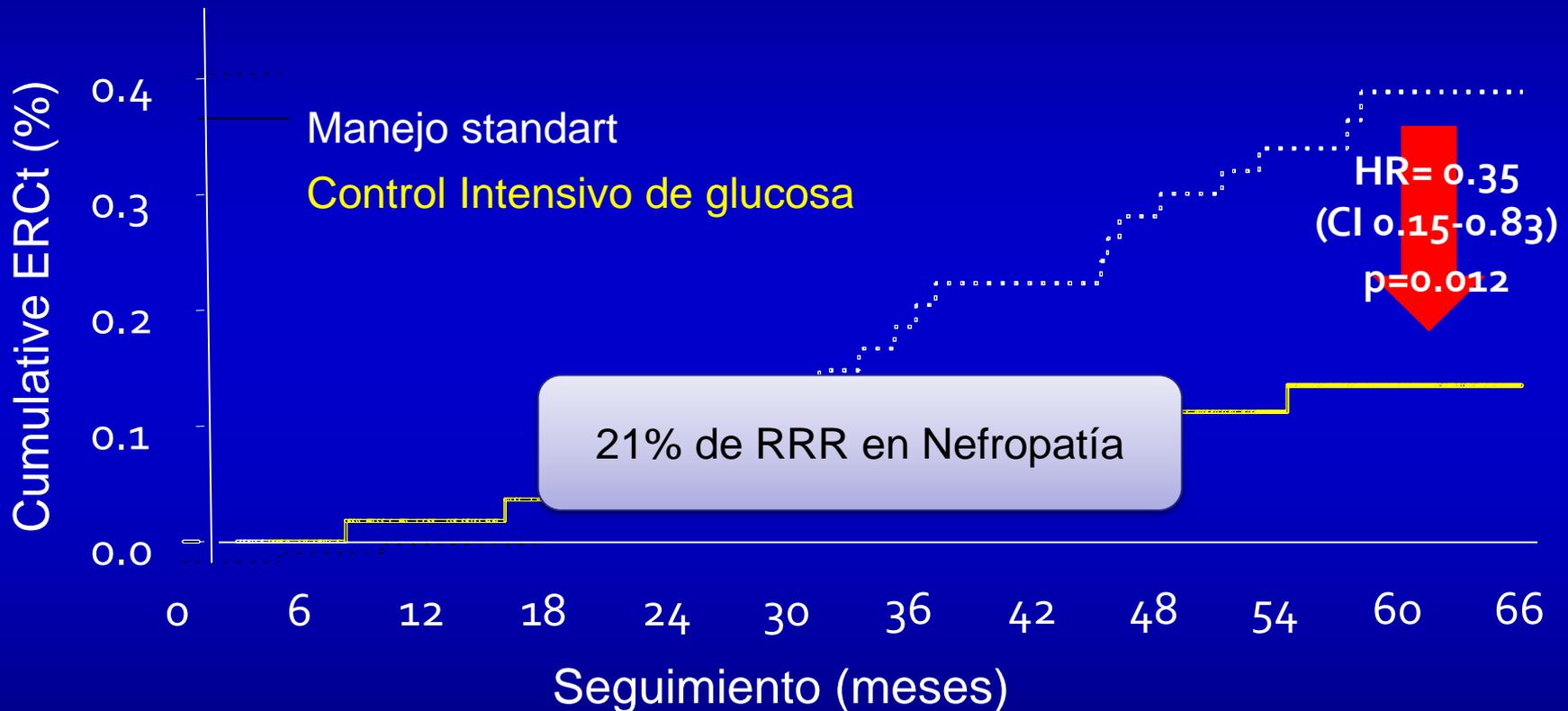


Control Intensivo de glucosa reduce riesgo de MACROALBUMINURIA

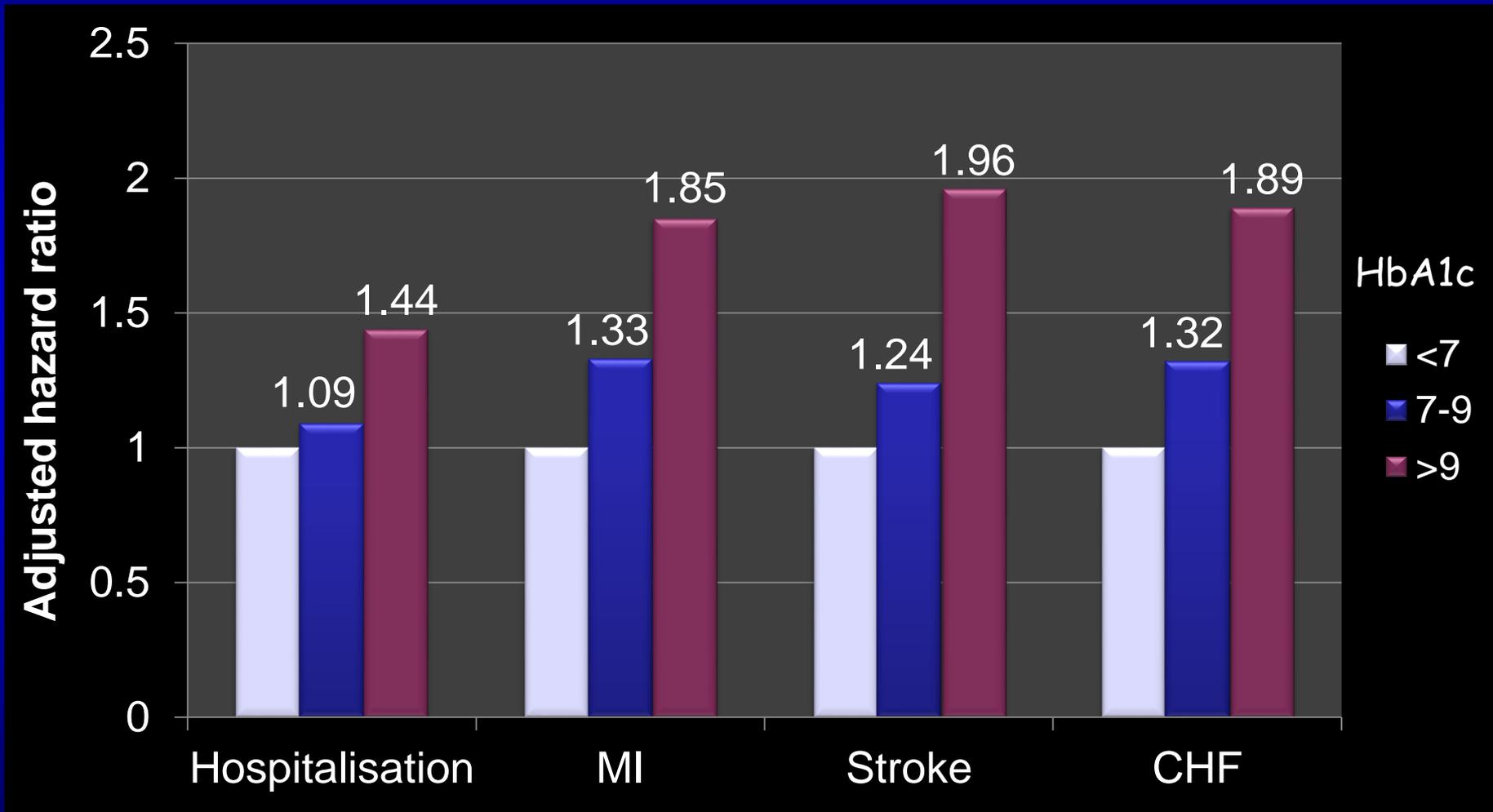


Reducción intensiva de glucosa y ND

Estudio ADVANCE



Resultados adversos son asociados a pobre control glicémico en pacientes con eTFG < 60



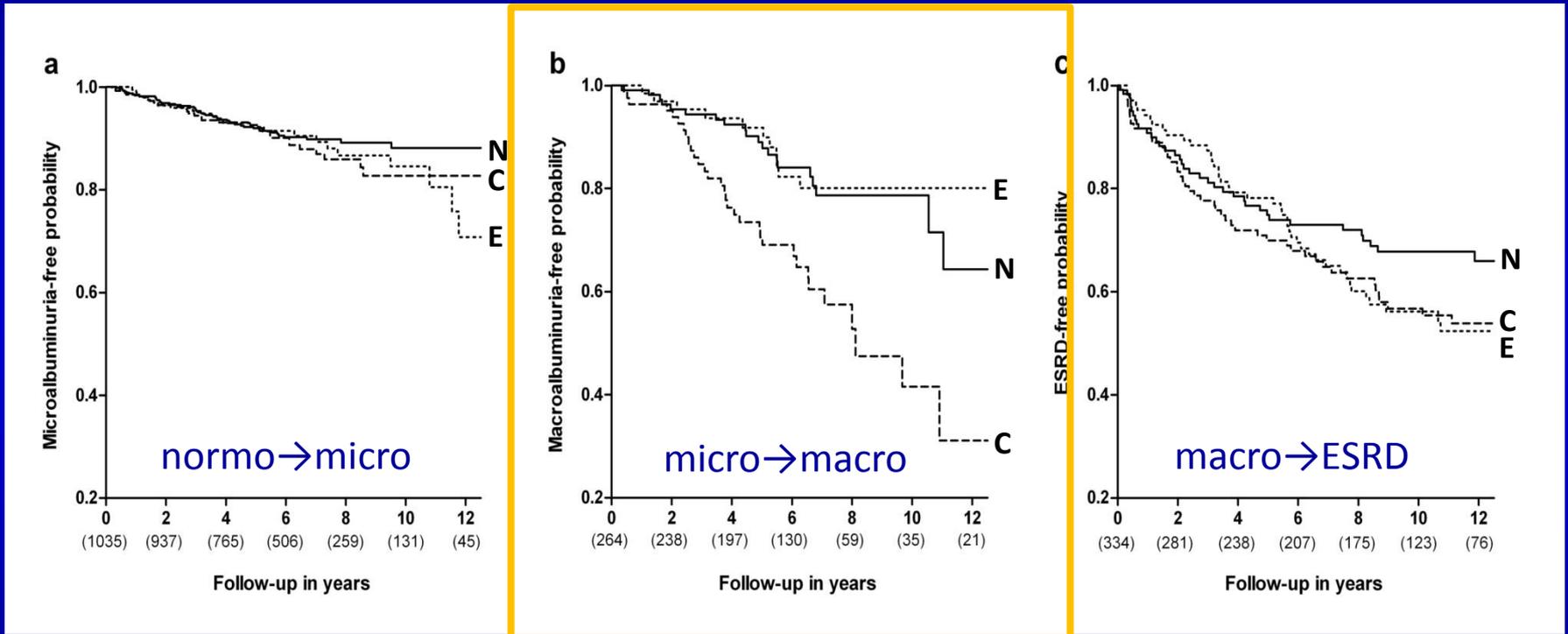
Buen control glicémico disminuye complicaciones en Diabetes

	DCCT	KUMAMOTO	UKPDS
HbA1c	9 → 7%	9 → 7%	8 → 7%
Retinopatía	76%	69%	17 – 21%
Nefropatía	54%	70%	24 – 33%
Neuropatía	60%		
Enfermedad Macrovascular	41%		NS

DCCT Study Group. N Engl J Med 329: 977 – 86, 1993
Ohkubo Y: Diabetes Res Clin Prac 28: 103 – 17, 1995
UKPDS Study Group: Lancet 352: 837 – 53, 1998

2. Dejar de fumar

Fumar y la progresión de la ND en la diabetes tipo 1 / hombres



HR=ns* for current smokers

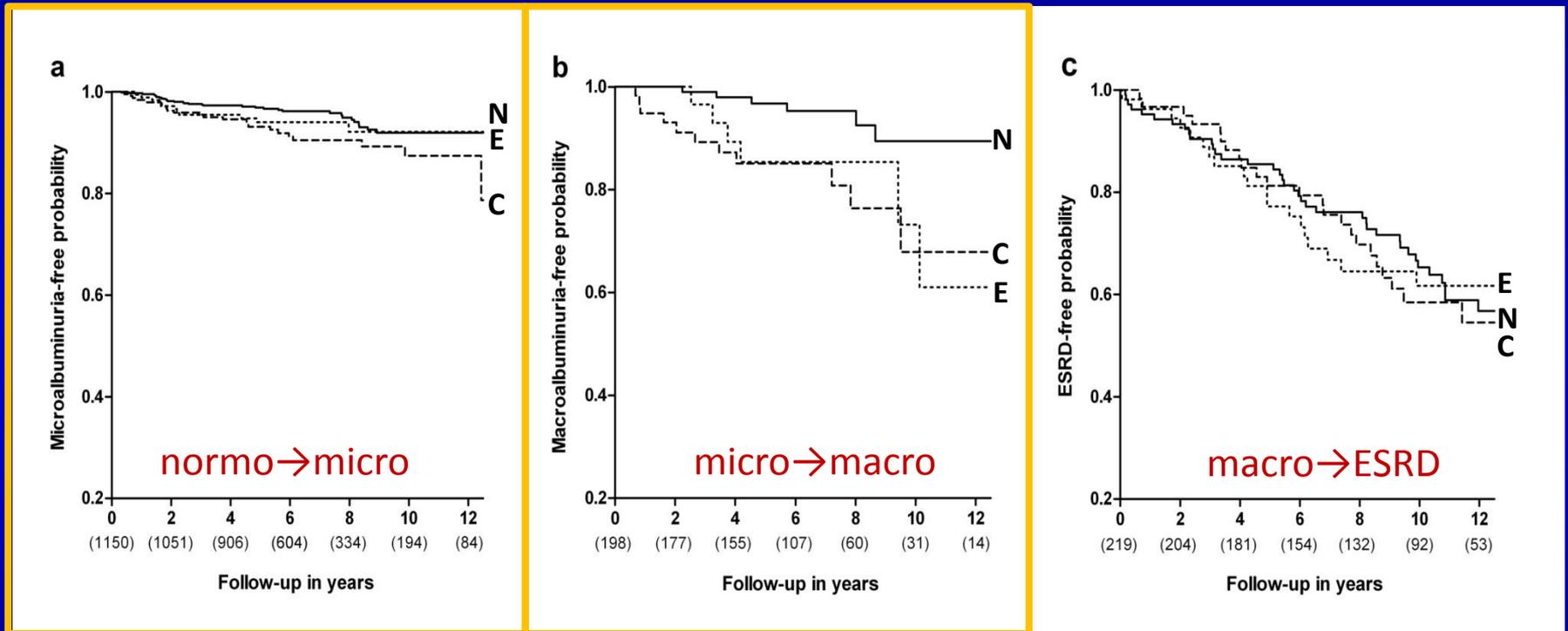
HR=2.39* for current smokers

HR=ns* for current smokers

*Adjusted for duration of diabetes, HbA_{1c} and hypertension

N=non-smokers, C= current smokers, E=Ex-smokers

Fumar y la progresión de la ND en la diabetes tipo 1 / mujeres



HR=1.76* for current smokers

HR=3.02* for current smokers

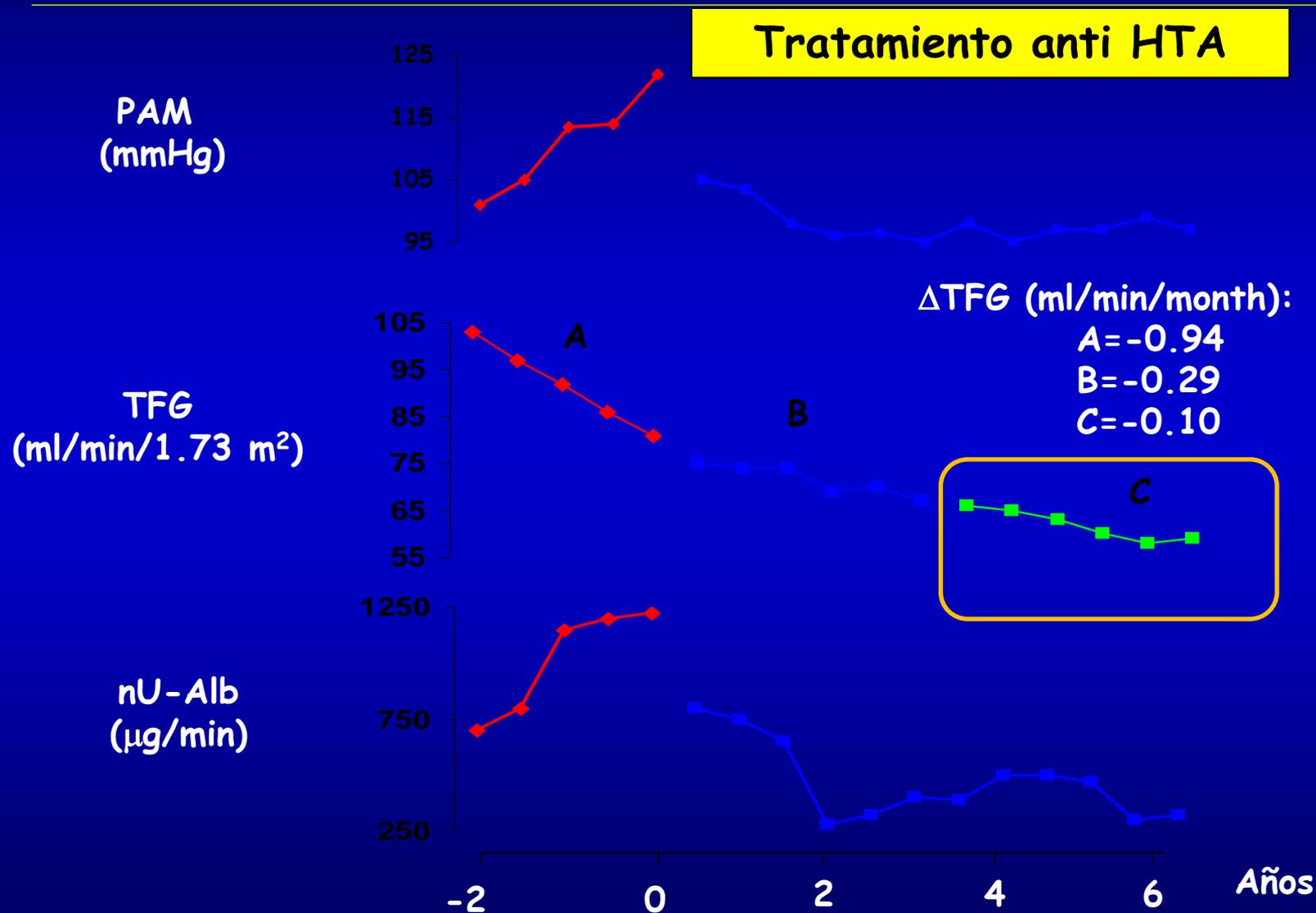
HR=ns* for current smokers

*Adjusted for duration of diabetes, HbA_{1c} and hypertension

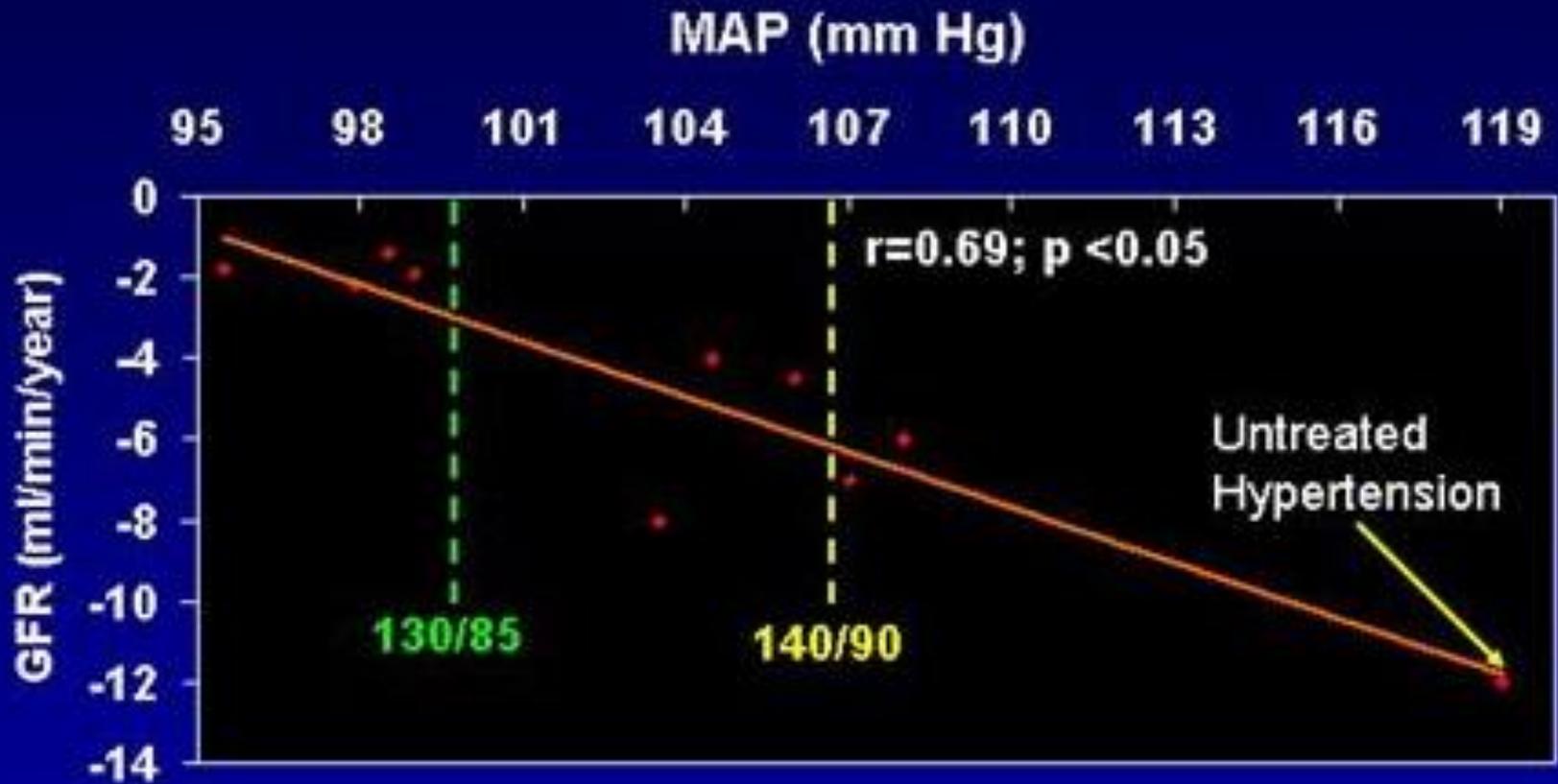
N=non-smokers, C= current smokers, E=Ex-smokers

3. Reducir la presión arterial

La reducción de la presión arterial retarda la progresión de la nefropatía diabética

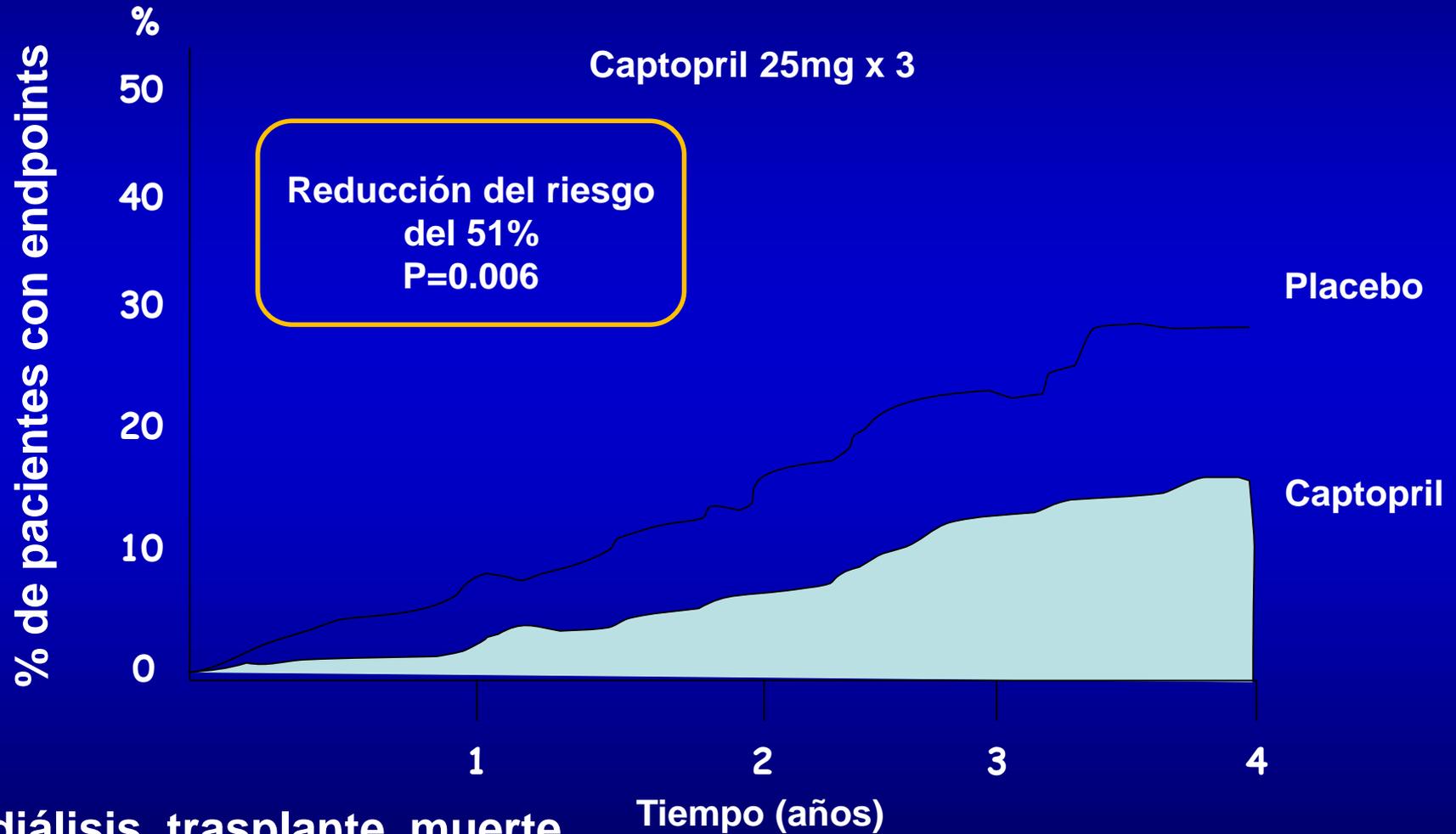


Relación entre PA y TFG



4. El uso de IECA en Diabetes tipo 1

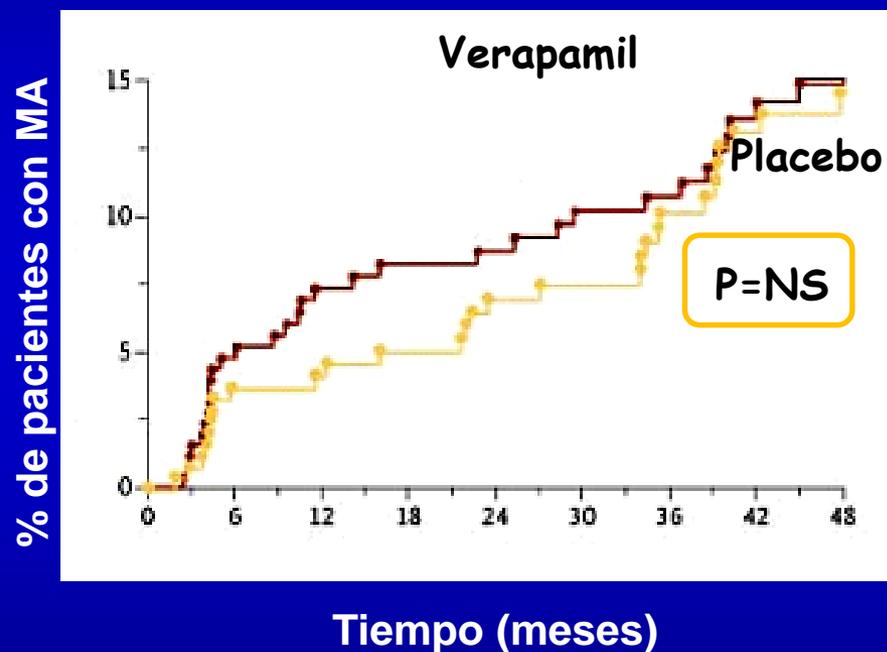
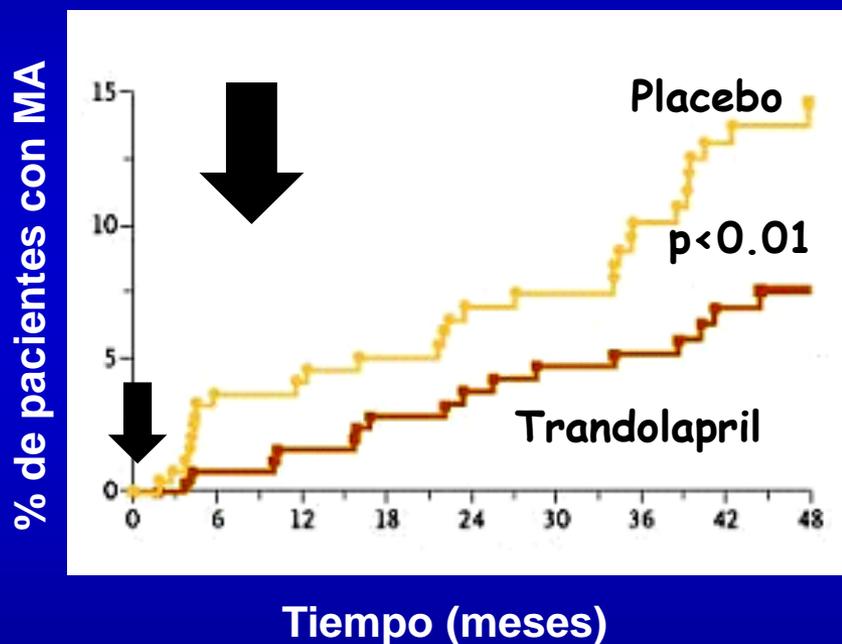
Inhibición de la ECA (Captopril) reduce el riesgo * en DM1 más nefropatía



* diálisis, trasplante, muerte

4. El uso de IECA y ARAI en Diabetes tipo 2

Inhibición de la ECA reduce el riesgo de microalbuminuria (MA) en pacientes con DM2 y HTA (BENEDICT STUDY)



ARAI en Diabetes: Nefroprotección

- **RENAAL (2001)**

- El bloqueador de receptor de receptor de la angiotensina **losartán** comparado con placebo redujo el riesgo de nefropatía diabética que desarrolla a insuficiencia renal .

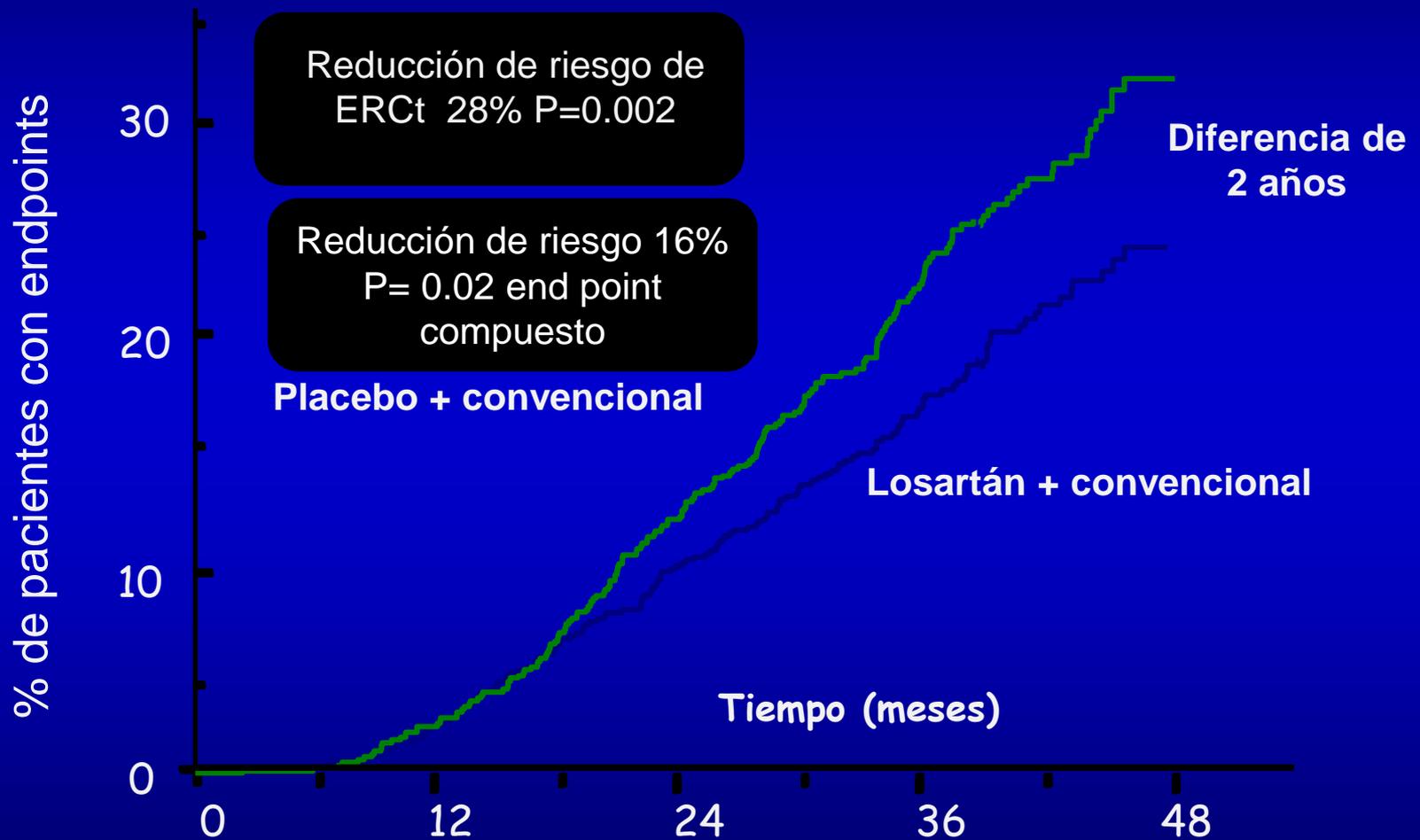
- **IRMA 2 (2001)**

- Dosis mayores del bloqueador de receptor de angiotensina **irbesartán** redujo el riesgo de progresión de insuficiencia renal.

- **IDNT (2001)**

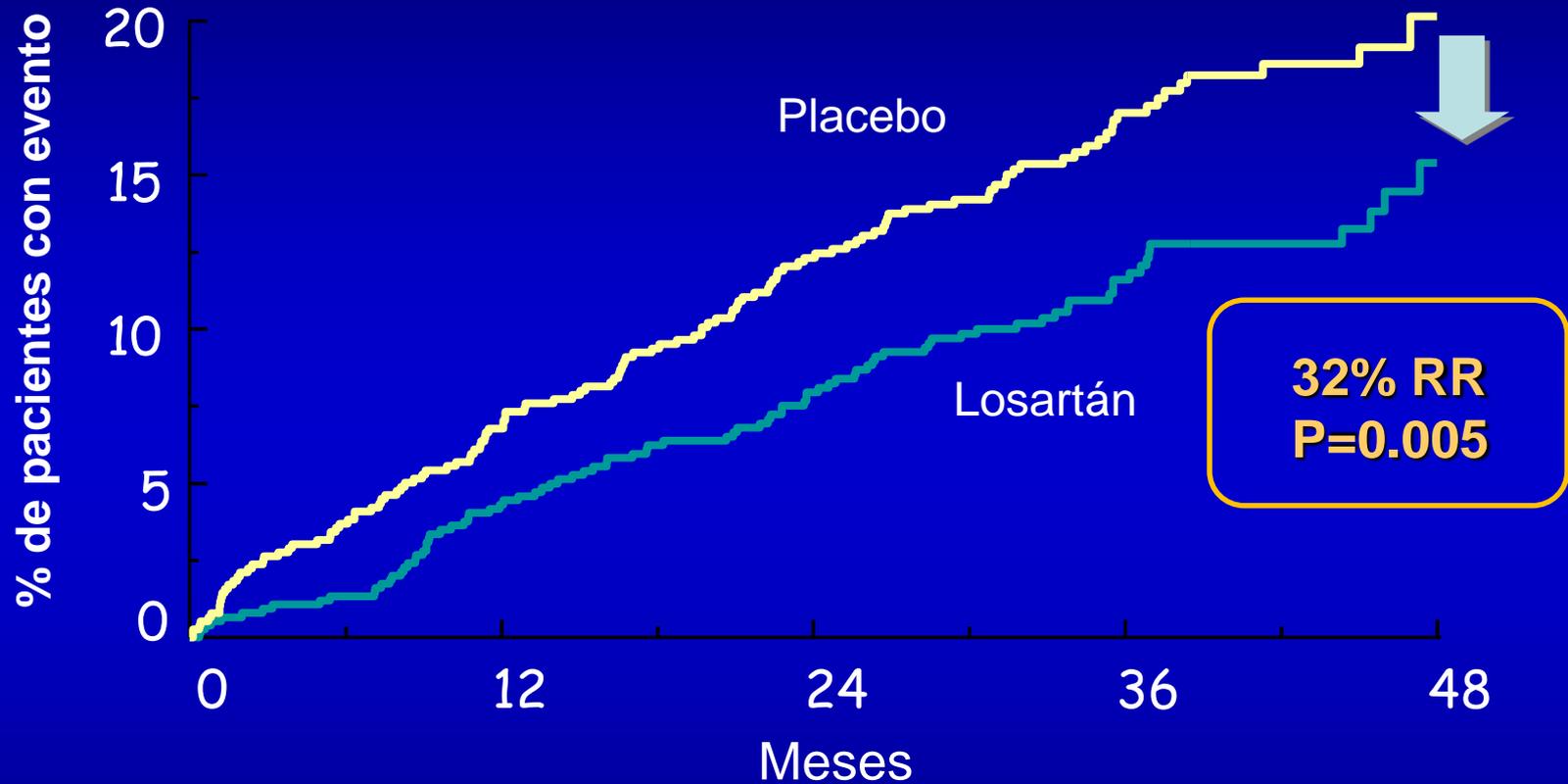
- El bloqueador de receptor de angiotensina **irbesartán** comparado con el bloqueador de canal de calcio amlodipina dio mejor protección renal en pacientes hipertensos tipo 2, reduciendo la chance que la nefropatía diabética desarrolle a falla renal.

RENAAL: Losartán reduce el riesgo de ERCt en pacientes con DM2 y nefropatía



*doblar la creatinina, enfermedad renal terminal, muerte

RENAAL: Losartán reduce primera hospitalización por falla cardiaca



—	Placebo* (n)	762	685	616	375	53
—	Losartan* (n)	751	701	637	388	74

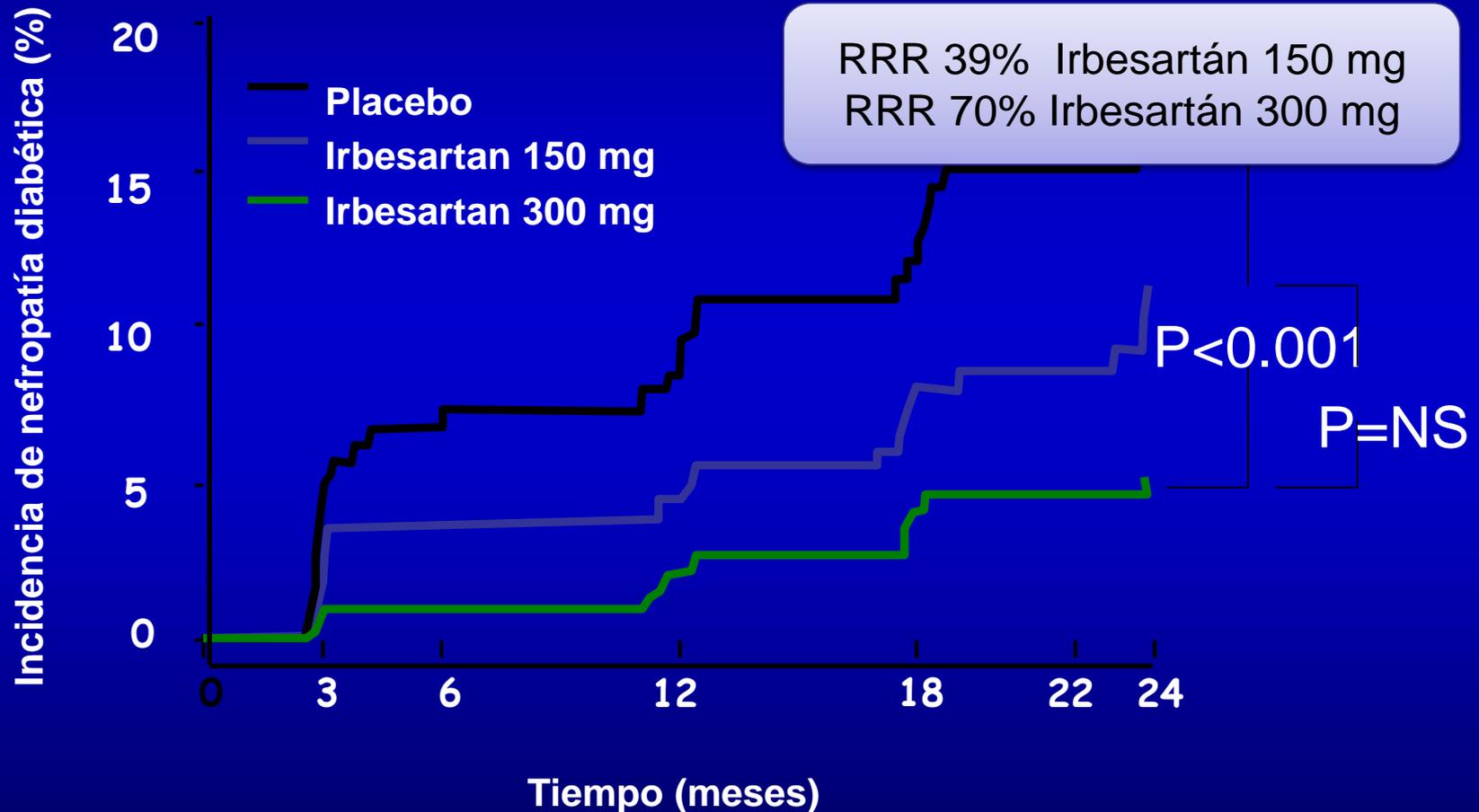
*En combinación con diurético, bloqueador canal Ca, beta bloqueador, alfa bloqueador, y/o agentes de acción central

RENAAL: Hallazgos importantes

- Losartán, en combinación con otra terapia antihipertensiva (no-IECA o ARA), retardó el comienzo del punto final primario compuesto 16% (P= 0.02) y retardó la progresión a enfermedad renal terminal 28% (P = 0.002).
- Losartán redujo la proteinuria 35% (P < 0.001) y la proporción de declinación en la función renal 25% (P=0.006).
- Losartán redujo la incidencia de primera hospitalización para falla cardíaca 32% (P = 0.005).

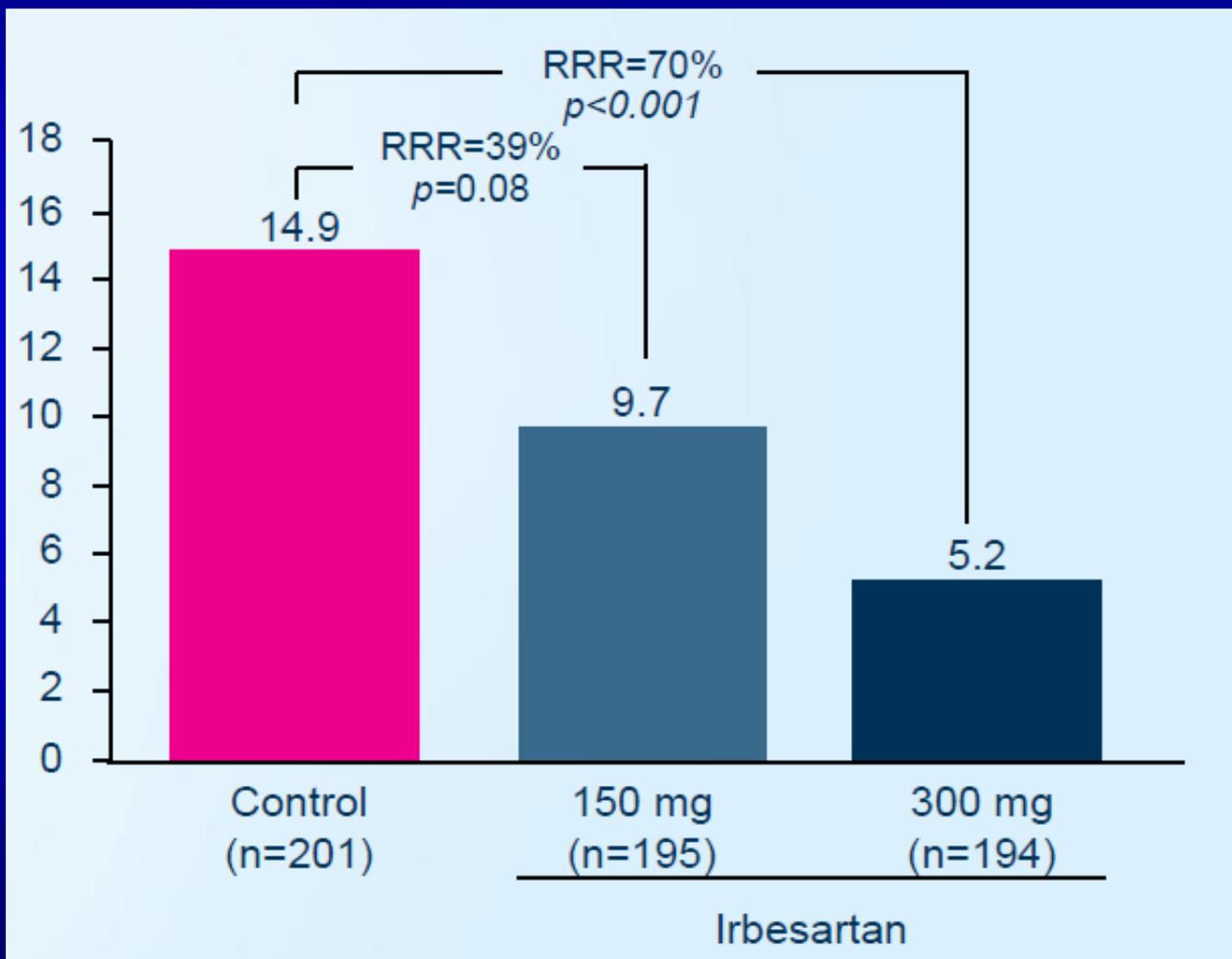
*Duplicando la creatinina, enfermedad renal terminal, muerte

IRMA 2: Irbesartán ↓ el riesgo de nefropatía en pacientes con DM2 y microalbuminuria



IRMA 2: Irbesartán reduce la incidencia de proteinuria

Sujetos con proteinuria franca %

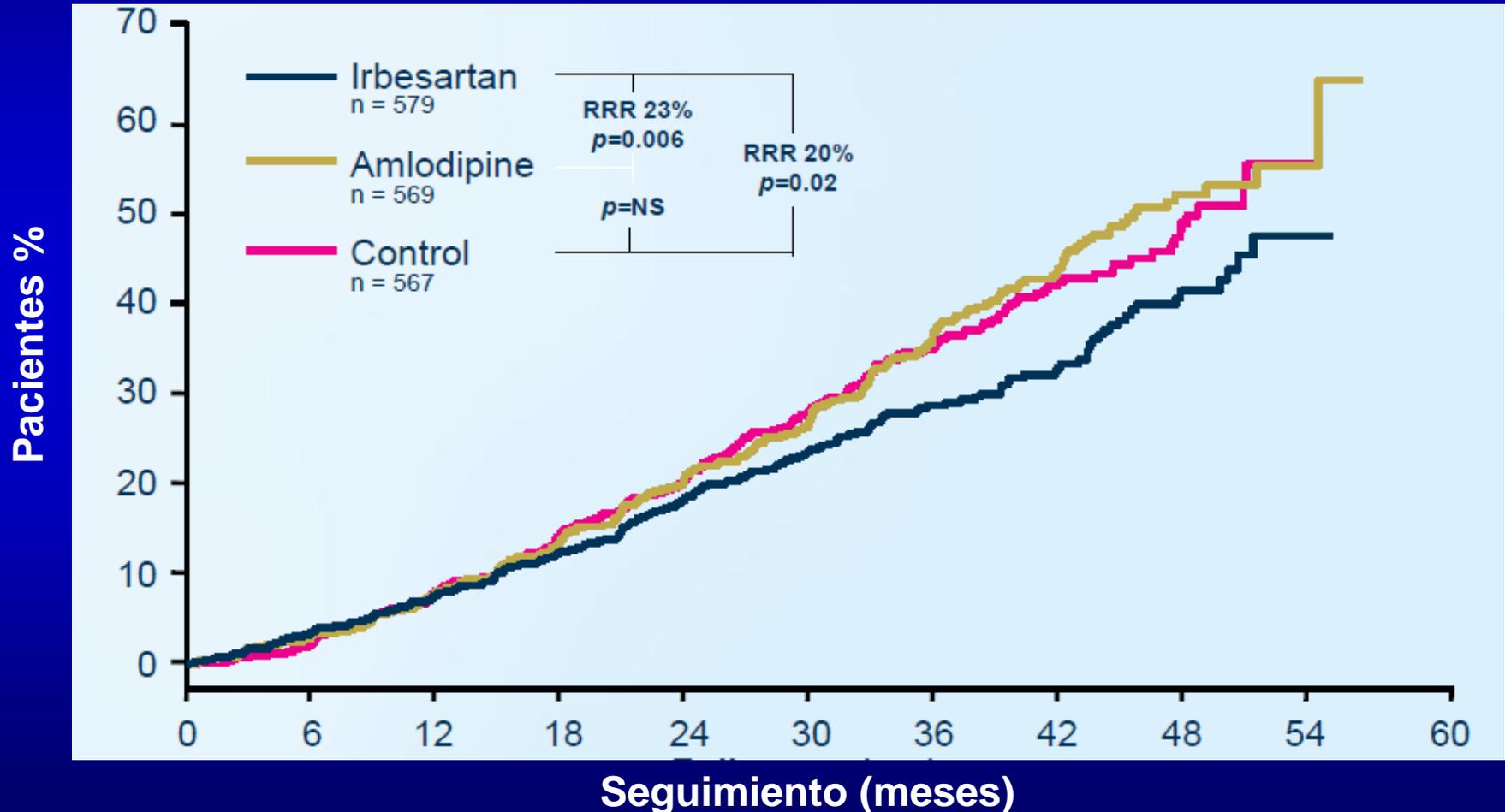


IRMA 2: Irbesartán es renoprotector en pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria

- 70% de reducción de riesgo en la progresión de microalbuminuria a proteinuria con irbesartán 300 mg/día.
- El efecto renoprotector es independiente de su efecto antihipertensivo y dosis dependiente.
- Irbesartán tiene un buen perfil de seguridad y tolerancia.

IDNT: Irbesartán reduce la progresión de nefropatía diabética (endpoint comp)

Tiempo para duplicar creatinina, ERCt y muerte



IDNT: Irbesartán Diabetic Nephropathy Trial

- Irbesartán redujo la incidencia del punto final compuesto primario de duplicar la creatinina sérica, enfermedad renal terminal, o muerte por **23%** vs amlodipino ($P = 0.006$) y **20%** vs placebo ($P = 0.02$).
- El riesgo de ERCt fue reducida en **23%** en el grupo irbesartán comparado con ambos grupos.

Estatinas en Nefropatía diabética

Differential effect of statins on diabetic nephropathy in db/db mice

YUKINORI TAMURA^{1,3}, TOSHINORI MURAYAMA¹, MANABU MINAMI¹,
MASAYUKI YOKODE¹ and HIDENORI ARAI²

En conclusión, nuestros datos sugieren que la pitavastatina y rosuvastatina pueden mejorar la nefropatía diabética través de la supresión de la hipertrofia glomerular , independiente de los efectos de reducción de lípidos o anti-oxidantes. Los resultados no fueron consistentes con el efecto renoprotector de la s estatinas...

Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study

Sune F Nielsen, Børge G Nordestgaard



Statin Use and the Risk of Microvascular Disease

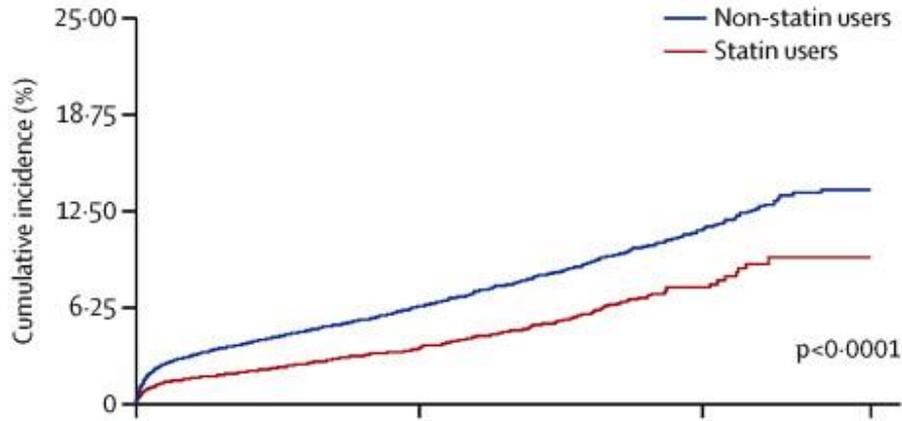
- Determine if statin use increases the risk of microvascular disease in patients with type 2 diabetes
- Nested matched study of 62,716 subjects with incident type 2 diabetes
 - 15,679 regular statin users until diabetes diagnosis matched 1:3 with 47,037 who never used statins (nonstatin users) prior to diabetes diagnosis
- Primary outcome: Incidence of diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, and gangrene of the foot
- Follow-up: 2.7 years (median)

Select baseline characteristics		
	Statin use (n=15,679)	Nonstatin use(n=47,037)
Age at diagnosis	64	64
Female	7,133 (46%)	21,549 (46%)
OAD use	13,072 (83%)	36,335 (77%)
Insulin use	1,676 (11%)	6,883 (15%)
Prior CVD	2850 (18%)	8,550 (18%)

CVD=cardiovascular disease; OAD=oral antihyperglycemic drug

Nielsen SF, Nordestgaard BG. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. [ePub ahead of print] doi: 10.1016/S2213-8587(14)70173-1.

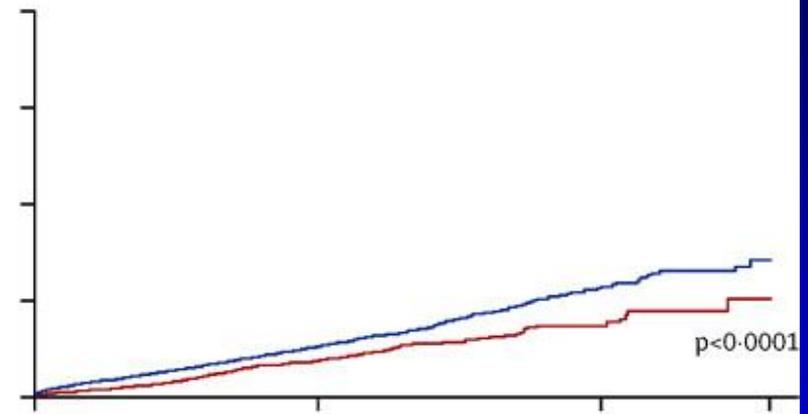
A Diabetic retinopathy



Number at risk

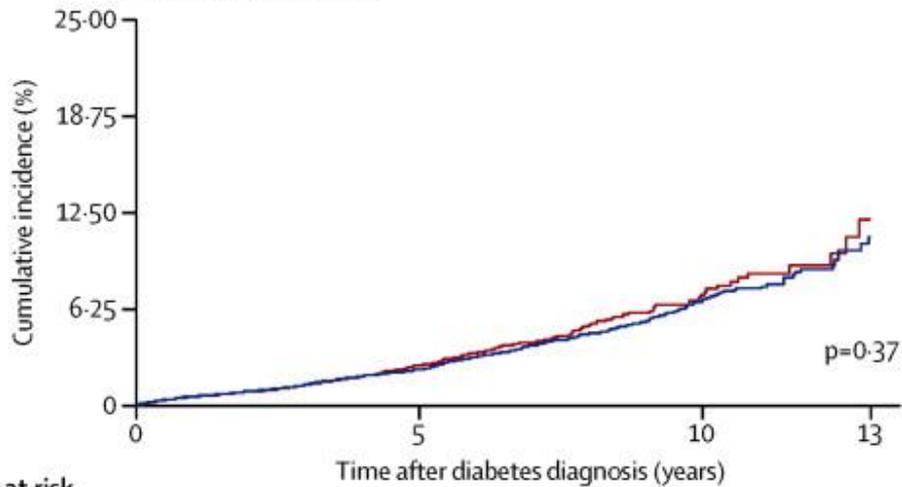
Statin users	15 679	4 321	477	52
Non-statin users	47 037	11 382	1 272	168

B Diabetic neuropathy



Statin users	15 679	4 396	500	53
Non-statin users	47 037	11 817	1 299	171

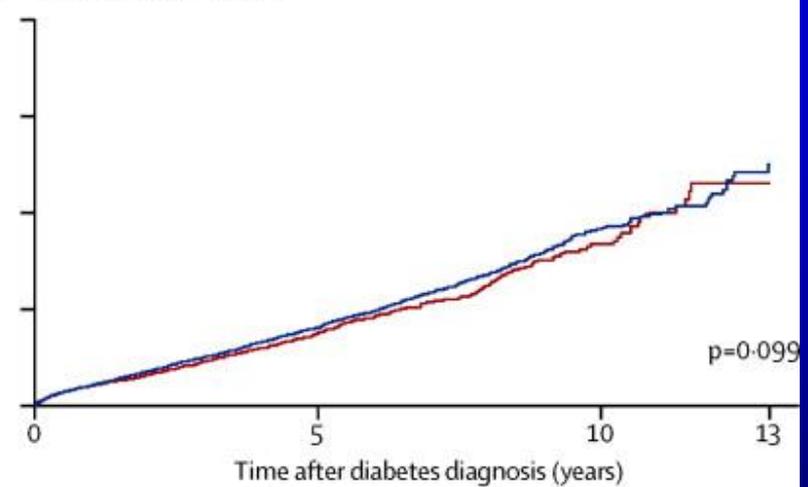
C Diabetic nephropathy



Number at risk

users	15 679	4 400	510	54
users	47 037	11 980	1 351	175

D Gangrene of the foot



users	15 679	4 274	462	51
users	47 037	11 656	1 272	168



Estatinas y ERC x Diabetes

En los pacientes con diabetes y ERC estadio 3b o superior (TFGe < 45ml / min / 1,73 m²) o en diálisis, debemos prescribir terapia hipolipemiante en prevención primaria ?

- Se recomienda iniciar una estatina en pacientes con diabetes y ERC estadio 3b y 4 (1B)
- Sugerimos una estatina debe ser considerado en pacientes con diabetes y ERC estadio 5 (2C)
- Recomendamos en contra de iniciar una estatina en pacientes con diabetes y ERC 5D (1A)
- No hubo consenso en el desarrollo de la guía si se debería o detener estatinas en pacientes con diabetes y ERC etapa 5D
- Sugerimos que fibratos pueden reemplazar a las estatinas en pacientes con ERC estadio 3b que no toleran las estatinas (2B).

Estatinas y ERC

Table 5. Key Features of the NKF-K/DOQI Guidelines That Differ from Those of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NKF-K/DOQI Guidelines	Adult Treatment Panel III Guidelines
1. CKD patients should be considered to be in the highest risk category.	1. CKD patients are not managed differently from other patients.
2. Evaluation of dyslipidemias should occur at presentation with CKD, after a change status, and annually.	2. Evaluation of dyslipidemias should occur every 5 years.
3. Drug therapy should be used for LDL 100-129 mg/dL after 3 months of TLC.	3. Drug therapy is considered optional for LDL 100-129 mg/dL.
4. Initial drug therapy for high LDL should be with a statin.	4. Initial drug therapy for high LDL should be with a statin, bile acid sequestrant, or nicotinic acid.
5. Recommendations are made for patients <20 years old.	5. No recommendations are made for patients <20 years old.
6. Fibrates may be used in Stage 5 CKD a) for patients with triglycerides ≥ 500 mg/dL; and b) for patients with triglycerides ≥ 200 mg/dL with non-HDL cholesterol ≥ 130 mg/dL, who do not tolerate statins.	6. Fibrates are contraindicated in Stage 5 CKD.
7. Gemfibrozil may be the fibrate of choice for treatment of high triglycerides in patients with CKD.	7. No preferences are indicated for which a fibrate should be used to treat hypertriglyceridemia.

To convert mg/dL to mmol/L, multiply triglycerides by 0.01129 and cholesterol by 0.02586.

Abbreviations: NKF-K/DOQI, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; CKD, chronic

Conclusiones

- IECA han demostrado un efecto renoprotector en pacientes con DM1.
- IECA y ARAll igualmente efectivos en nefroprevención.
- IECA y ARAll pueden producir la regresión de la microalbuminuria.
- ARAll son renoprotectores en nefropatía diabética.
- Combinación de IECA y ARAll no mayor beneficio.
- Prevención y tratamiento de la nefropatía diabética incluye control estricto de glucosa, PA y lípidos.

Tratamiento Multifactorial

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 30, 2003

VOL. 348 NO. 5

Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes

Peter Gæde, M.D., Pernille Vedel, M.D., Ph.D., Nicolai Larsen, M.D., Ph.D., Gunnar V.H. Jensen, M.D., Ph.D.,
Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.Sc., and Oluf Pedersen, M.D., D.M.Sc.

Steno-2 Study:

Dirigido, intensivo , intervención multifactorial

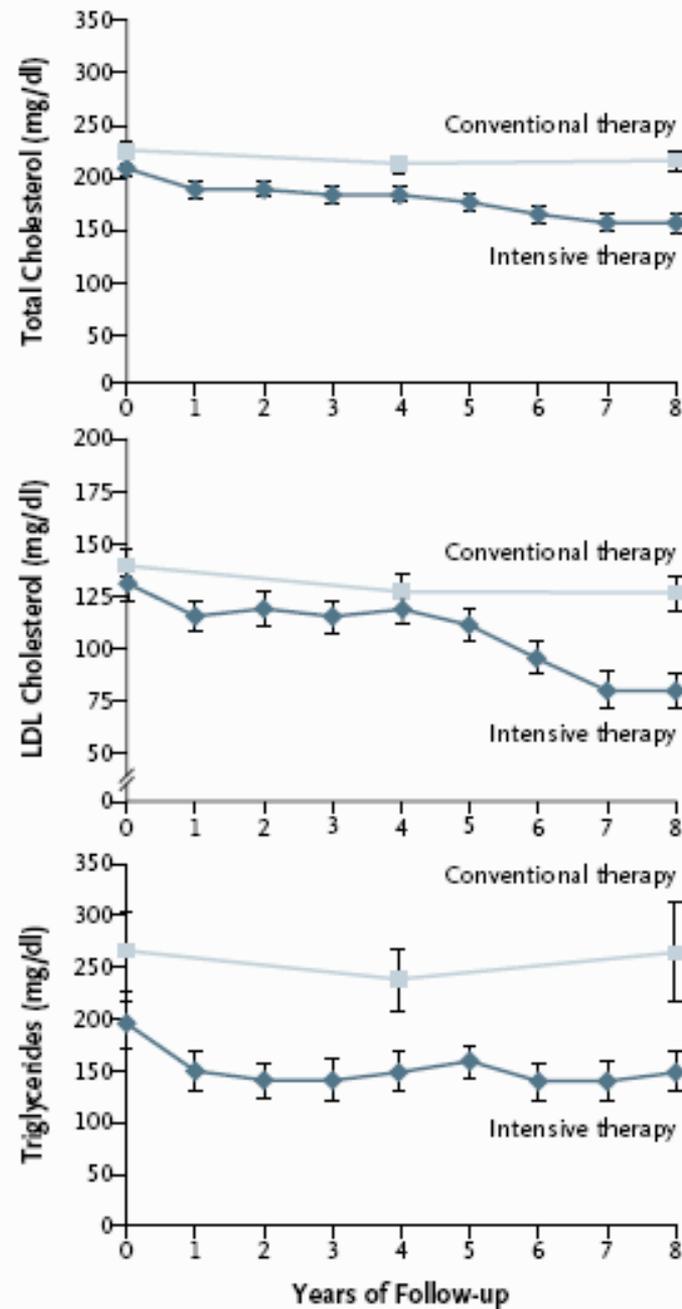
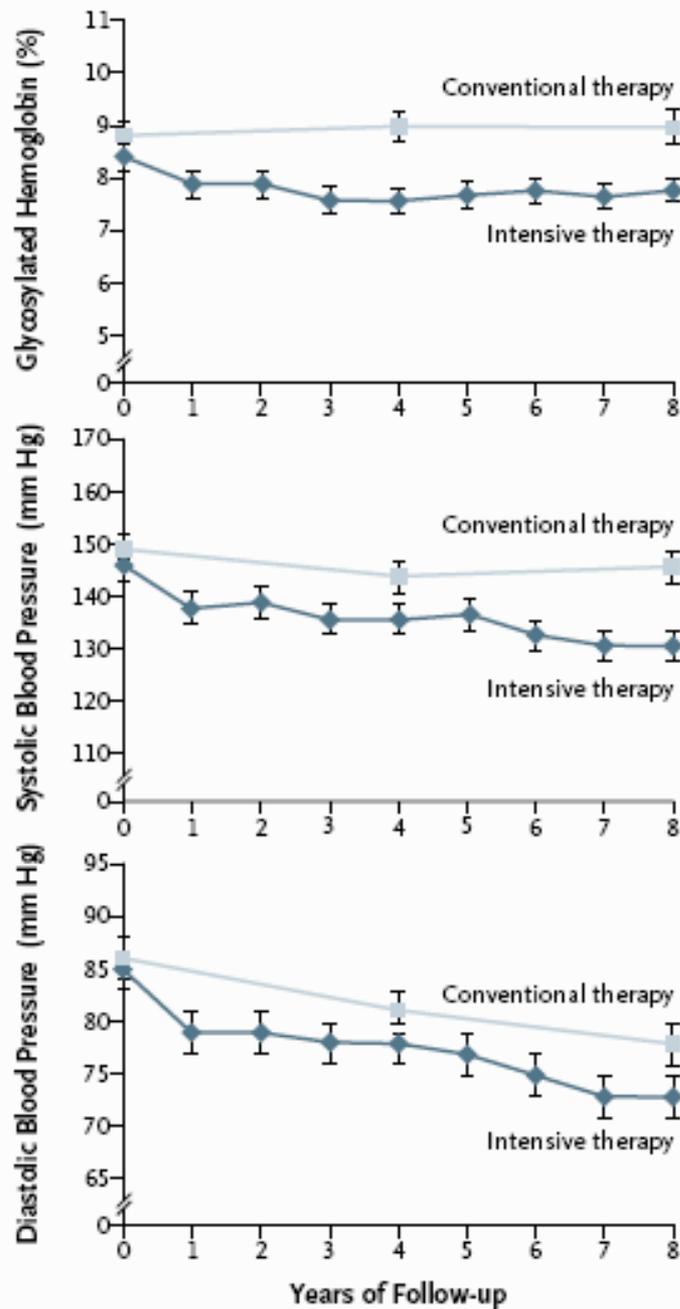
Objetivo primario combinado: muerte por causas CV

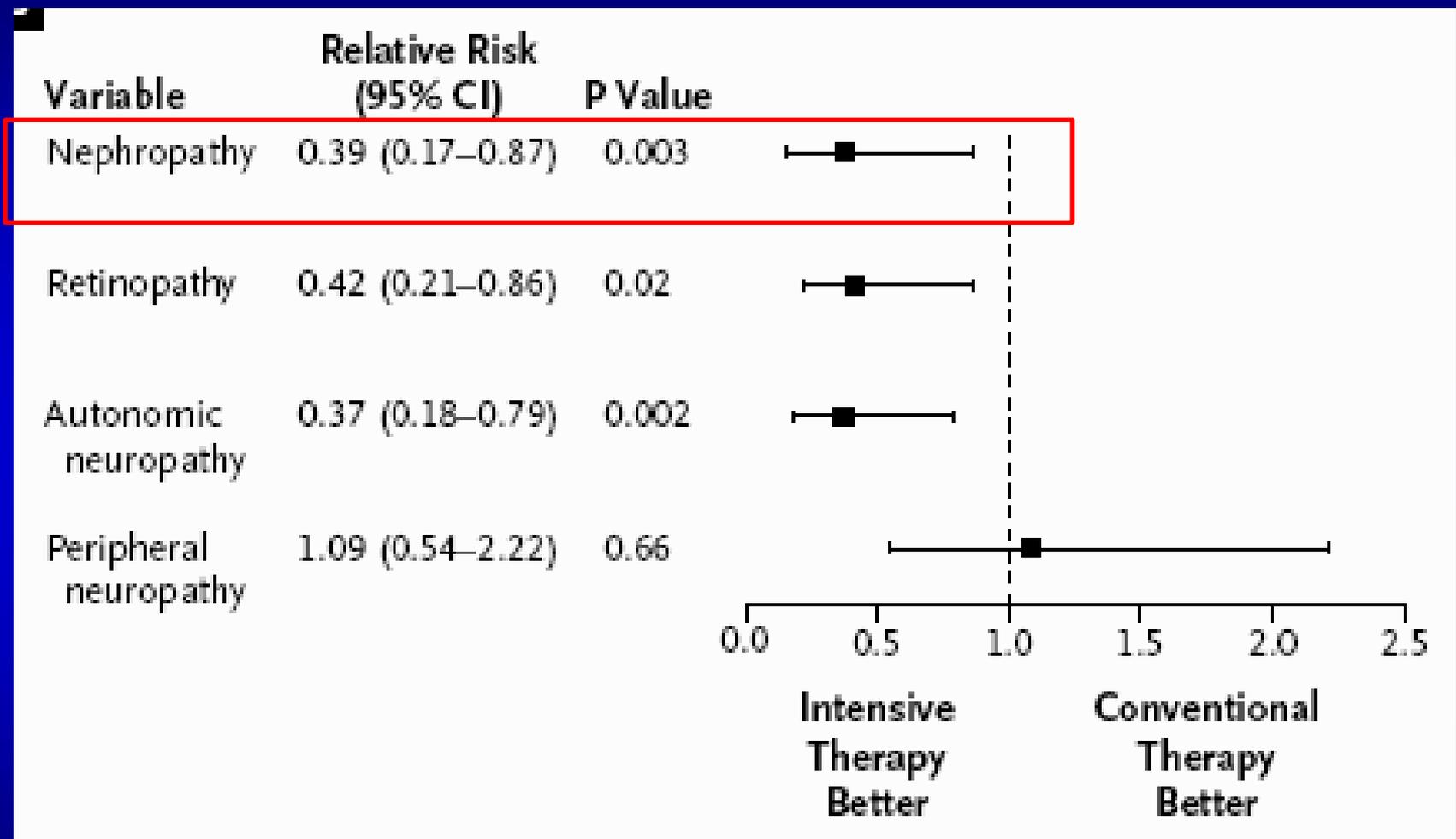
80 pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria en cada brazo

Edad media 55,1 años

El seguimiento medio de 7,8 años

A





Mejora de los resultados en DM2 y ERD?

Qué hemos aprendido de los estudios?



ALTITUDE:

Inhibidor de la renina: aliskiren

ALTITUDE: Background

- **Antecedentes:** Se lleva a cabo para determinar si aliskiren reduce eventos CV y renales en pacientes con DM2 e IRC, enfermedades cardiovasculares o ambos.
- **Pacientes:** 8.561 pacientes recibieron aliskiren (300mg/día) o placebo como complemento a un IECA o ARAII.
- **Variable principal:** Compuesto, de tiempo de muerte CV o paro cardíaco; IM no fatal, ACV no fatal; hospitalización no planificada por IC; ERCt, muerte atribuible a la IR o la necesidad de terapia de reemplazo renal; o duplicación de la creatinina sérica basal.

ALTITUD se terminó en diciembre de 2011 sobre la base de futilidad (es decir, sin posibilidad de demostrar el beneficio del tratamiento previsto en el protocolo) y problemas de seguridad.

Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes

Table 3. Most Commonly Reported Adverse Events and Study-Drug Discontinuation.*

Event	Any Event Reported		P Value	Event Leading to Permanent Study-Drug Discontinuation		P Value
	Aliskiren (N=4272)	Placebo (N=4285)		Aliskiren (N=4272)	Placebo (N=4285)	
	<i>no. of patients (%)</i>			<i>no. of patients (%)</i>		
Hyperkalemia	1670 (39.1)	1244 (29.0)	<0.001	205 (4.8)	111 (2.6)	<0.001
Peripheral edema	686 (16.1)	706 (16.5)	0.60	11 (0.3)	7 (0.2)	0.34
Hypotension	519 (12.1)	357 (8.3)	<0.001	28 (0.7)	13 (0.3)	0.02
Diarrhea	417 (9.8)	312 (7.3)	<0.001	11 (0.3)	7 (0.2)	0.34
Hypertension	429 (10.0)	469 (10.9)	0.17	3 (0.1)	9 (0.2)	0.15
Renal impairment	418 (9.8)	371 (8.7)	0.07	65 (1.5)	54 (1.3)	0.30
Renal composite outcome	257 (6.0)		251 (5.9)	1.03 (0.87–1.23)		0.74
Death from any cause	376 (8.8)		358 (8.4)	1.06 (0.92–1.23)		0.42

NEPHRON-D:
Combinación de terapia:
IECA/ARAII

NEPHRON-D: Background

- **Antecedentes:** Estudiar la seguridad y el efecto de la terapia combinada con IECA y los ARAII en la progresión de la enfermedad renal.
- **Pacientes:** DM2 con UACR (> 300) y eTFG (30,0 a 89,9 ml / min / 1,73 m²) recibieron losartán (100 mg/día) y lisinopril (10-40 mg/día).
- **Variable principal:** Primera aparición de cambio en eTFG, ERCt o muerte.
- Punto final secundario: Primera aparición de una disminución de eTFG o ERCt.
- Los resultados de seguridad: Mortalidad, hiperkalemia y lesión renal aguda.

El estudio **NEPHRON - D** se interrumpió de forma anticipada debido a problemas de seguridad ... no había ningún beneficio con respecto a la mortalidad (HR de muerte, **1.04** ; IC del 95 %: 0.73 , 1.49; **p = 0.75**) o eventos CV.

El tratamiento combinado aumentó el riesgo de hiperkalemia (**6.3** frente a 2.6 eventos por 100 años-persona con la monoterapia; $p < 0,001$) y la lesión renal aguda (**12.2** frente a 6.7 casos por 100 personas-año, $p < 0.001$).

Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy

Table 3. Safety Outcomes.*

Outcome	Losartan plus Placebo (N=724)	Losartan plus Lisinopril (N=724)	Hazard Ratio with Losartan plus Lisinopril (95% CI)	P Value
Patients with serious adverse events — no. (%)	380 (52.5)	416 (57.5)	NA	0.06
No. of serious adverse events	N ENGL J MED 369;20 ^{9†}		NA	
Attribution of serious adverse events to study drugs — no. of events (%) [†]				0.049
Not attributed	1159 (91.0)	1365 (88.7)	NA	
Possibly attributed	104 (8.2)	146 (9.5)	NA	
Attributed	11 (0.9)	27 (1.8)	NA	
Acute kidney injury — no. of patients (%)	80 (11.0)	130 (18.0)	1.7 (1.3–2.2)	<0.001
Hyperkalemia — no. of patients (%)	32 (4.4)	72 (9.9)	2.8 (1.8–4.3)	<0.001

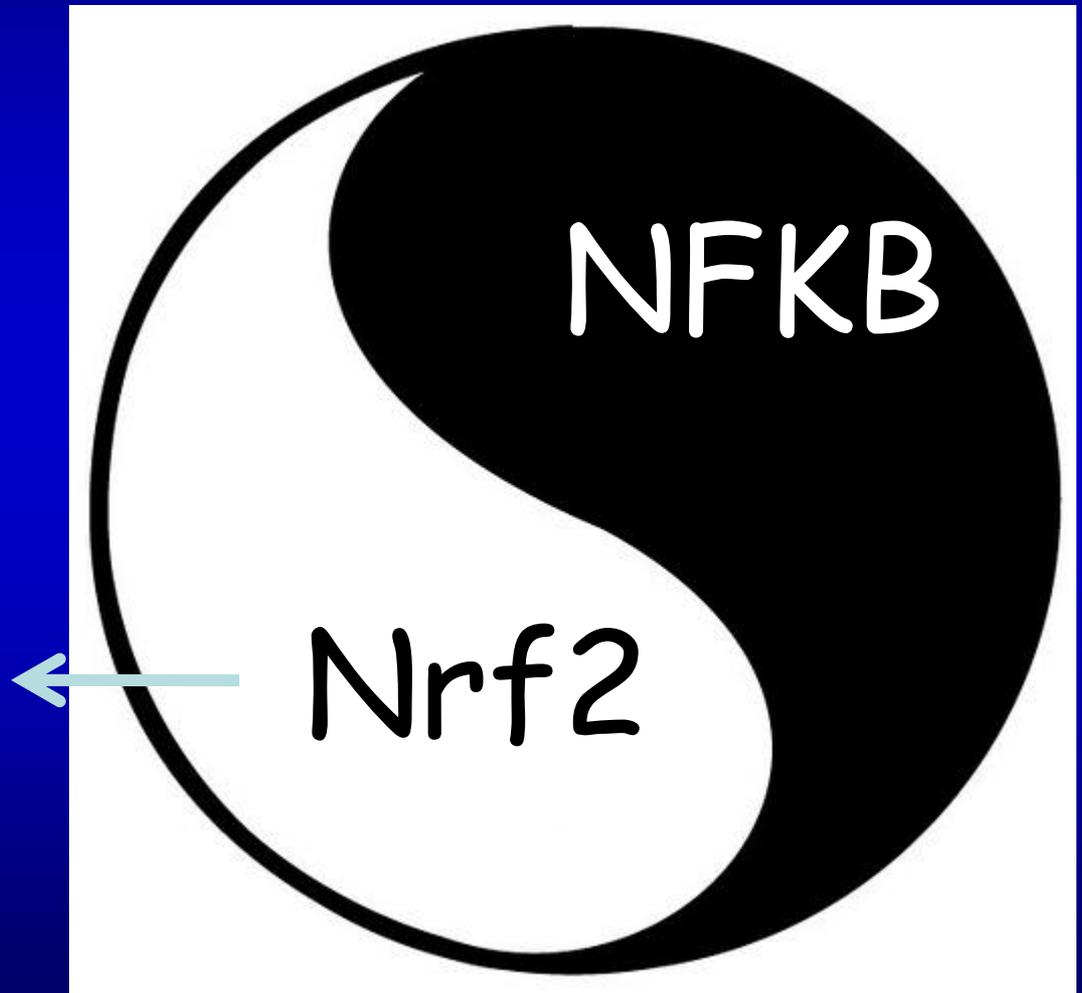
* NA denotes not applicable.

[†] For one of the serious adverse events in the monotherapy group, information was not available to determine whether the event was attributable to study medications. The percentages are based on the total number of serious adverse events in each group.

BEACON:
Agonista Nrf2,
bardoxolone metilo

Bardoxolone metilo (Agonista Nrf2)

Antioxidante
Anti-inflamatorio
Destoxicante
Incrementa HO-1



ORIGINAL ARTICLE

Bardoxolone Methyl and Kidney Function in CKD with Type 2 Diabetes

Pablo E. Pergola, M.D., Ph.D., Philip Raskin, M.D., Robert D. Toto, M.D.,
Colin J. Meyer, M.D., J. Warren Huff, J.D., Eric B. Grossman, M.D.,
Melissa Krauth, M.B.A., Stacey Ruiz, Ph.D., Paul Audhya, M.D.,
Heidi Christ-Schmidt, M.S.E., Janet Wittes, Ph.D., and David G. Warnock, M.D.,
for the BEAM Study Investigators*

Conclusiones: Bardoxolone metilo se asoció con una mejoría en la eTFG en pacientes con ERC avanzada y la diabetes tipo 2 a las 24 semanas . La mejoría se mantuvo a las 52 semanas, lo que sugiere que bardoxolone metilo puede tener esperanza para el tratamiento de la ERC. (BEAM ClinicalTrials.gov , NCT00811889).

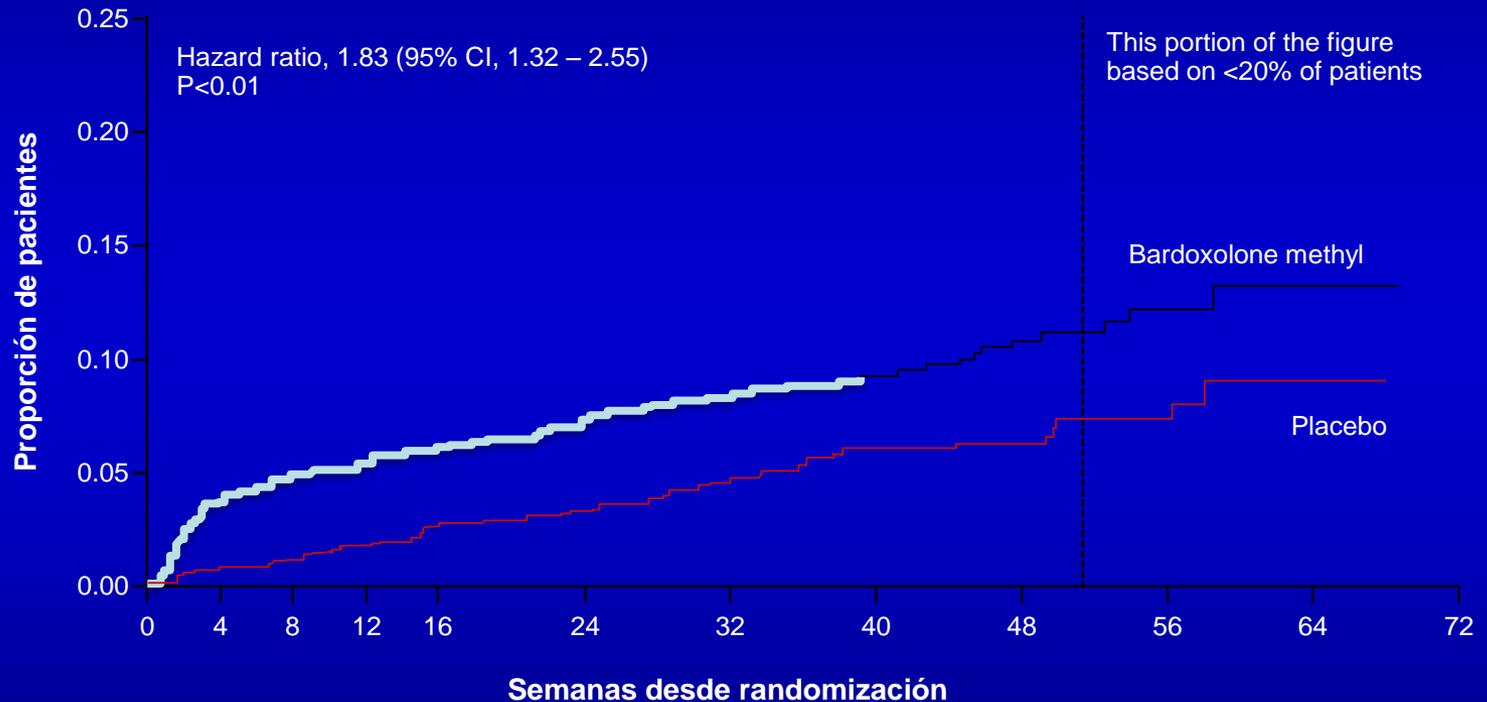
BEACON: Background

- *Antecedentes:* Determinar si bardoxolone metilo puede retardar la progresión de la enfermedad renal diabética.
- *Pacientes:* 2.185 pacientes con DM2 y el estadio 4 de ERC recibió bardoxolone metilo (20 mg) o placebo.
- *Resultado primario compuesto de:* enfermedad renal terminal o muerte por causas CV.

El estudio fase 3 **BEACON** de bardoxolone metilo en pacientes con ERC estadio y DM2 se terminó " por razones de **seguridad**" debido a un exceso de eventos adversos graves y la mortalidad en el grupo de bardoxolone metilo.

Más pacientes del grupo bardoxolone versus placebo tuvieron eventos de insuficiencia cardiaca †

A. Insuf cardiaca

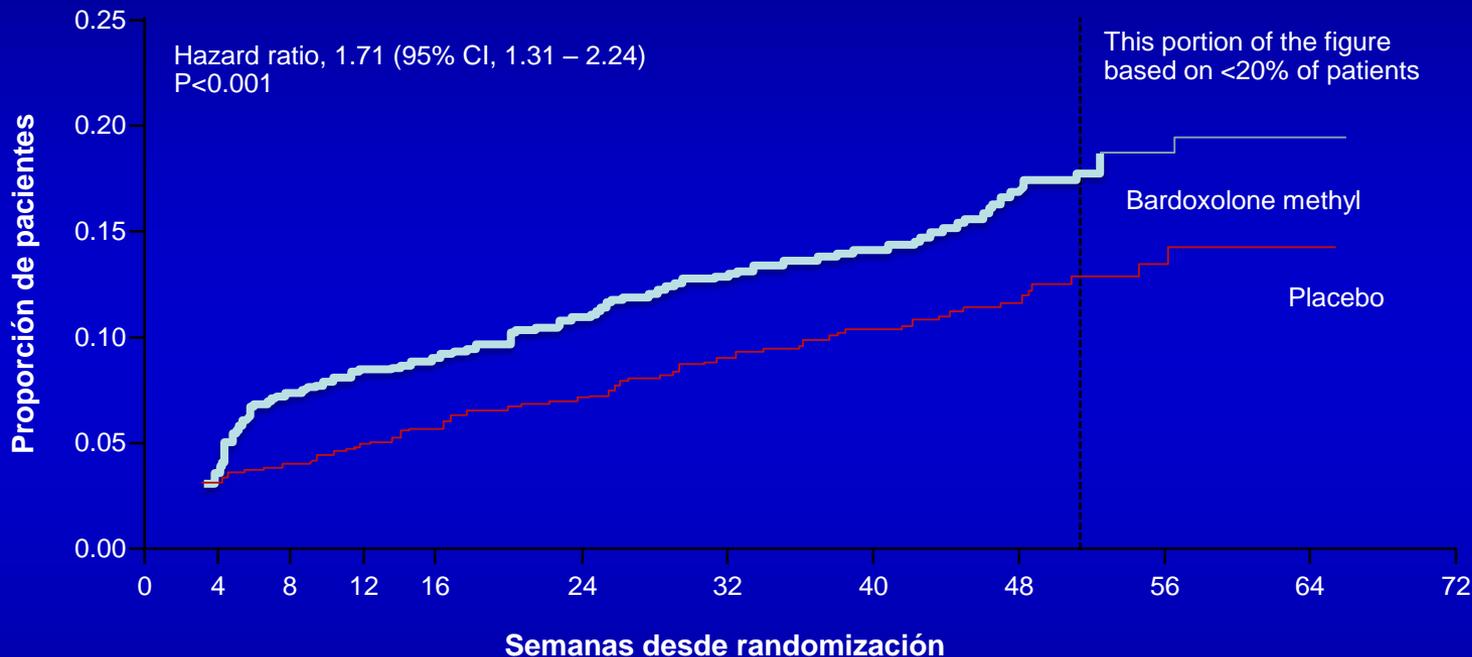


No. at risk	0	4	8	12	16	24	32	40	48	56	64	72
Bardoxolone methyl	1080	1045	1006	942	964	723	548	417	288	133	15	0
Placebo	1097	1089	1070	994	907	762	591	436	315	135	20	0

†Muerte u hospitalización debido a insuficiencia cardiaca

Más pacientes del grupo metilo bardoxolone vs placebo tuvieron un evento compuesto †

B. Outcome secundario



No. at risk

Bardoxolone methyl	1088	1038	999	935	855	712	537	409	278	126	15	0
Placebo	1097	1088	1068	990	902	754	582	430	310	132	20	0

†IM no fatal, stroke no fatal, hospitalización por insuficiencia cardiaca o muerte por causas cardiovasculares

BEACON: Conclusiones

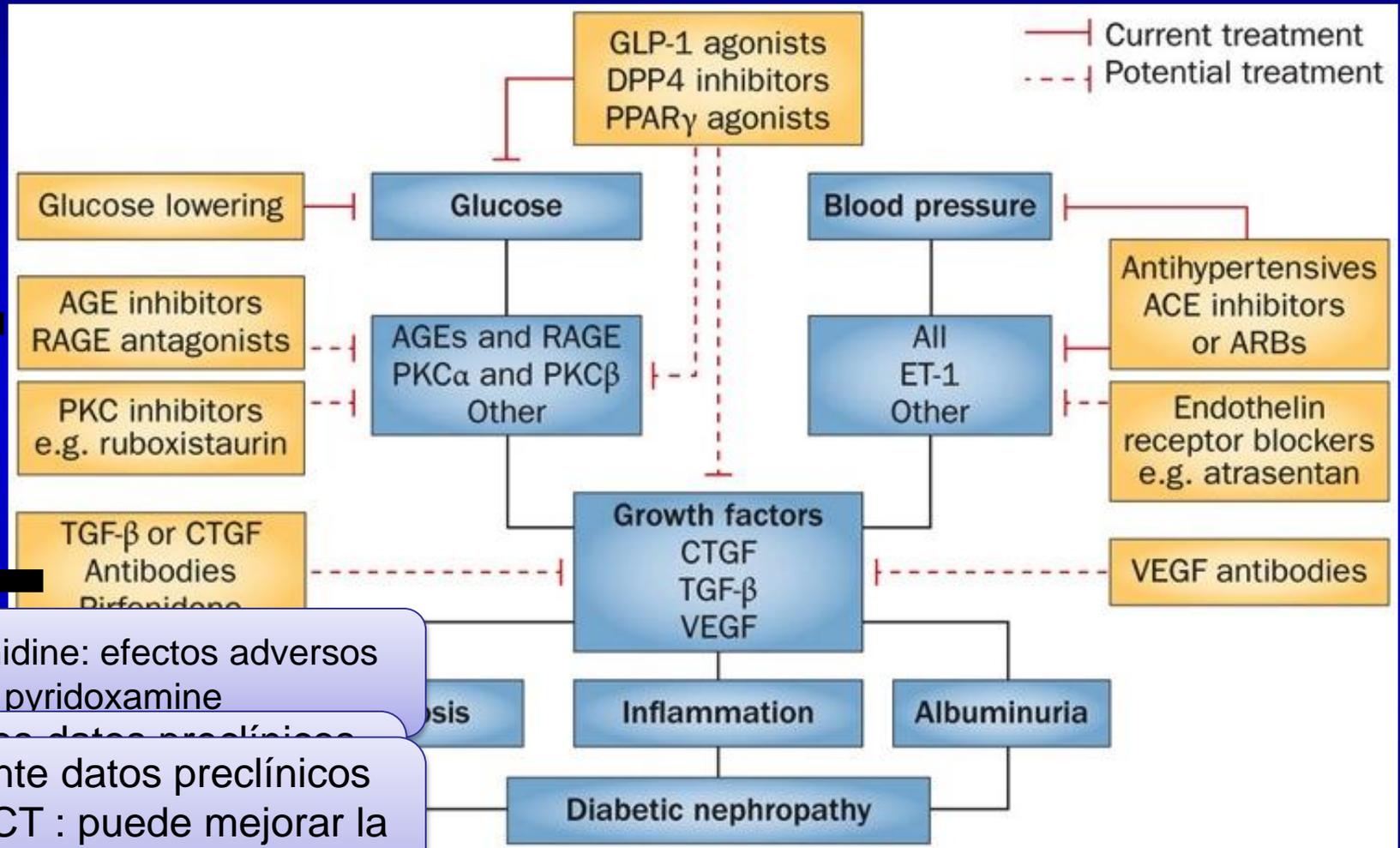
- Entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ERC estadio 4, bardoxolone metilo **no redujo el riesgo de enfermedad renal terminal o muerte por causas cardiovasculares.**
- Una mayor tasa de eventos cardiovasculares con metil bardoxolone que con placebo provocó la terminación del estudio.

Mejora de los resultados en DM2 y ERD?

Nuevos enfoques



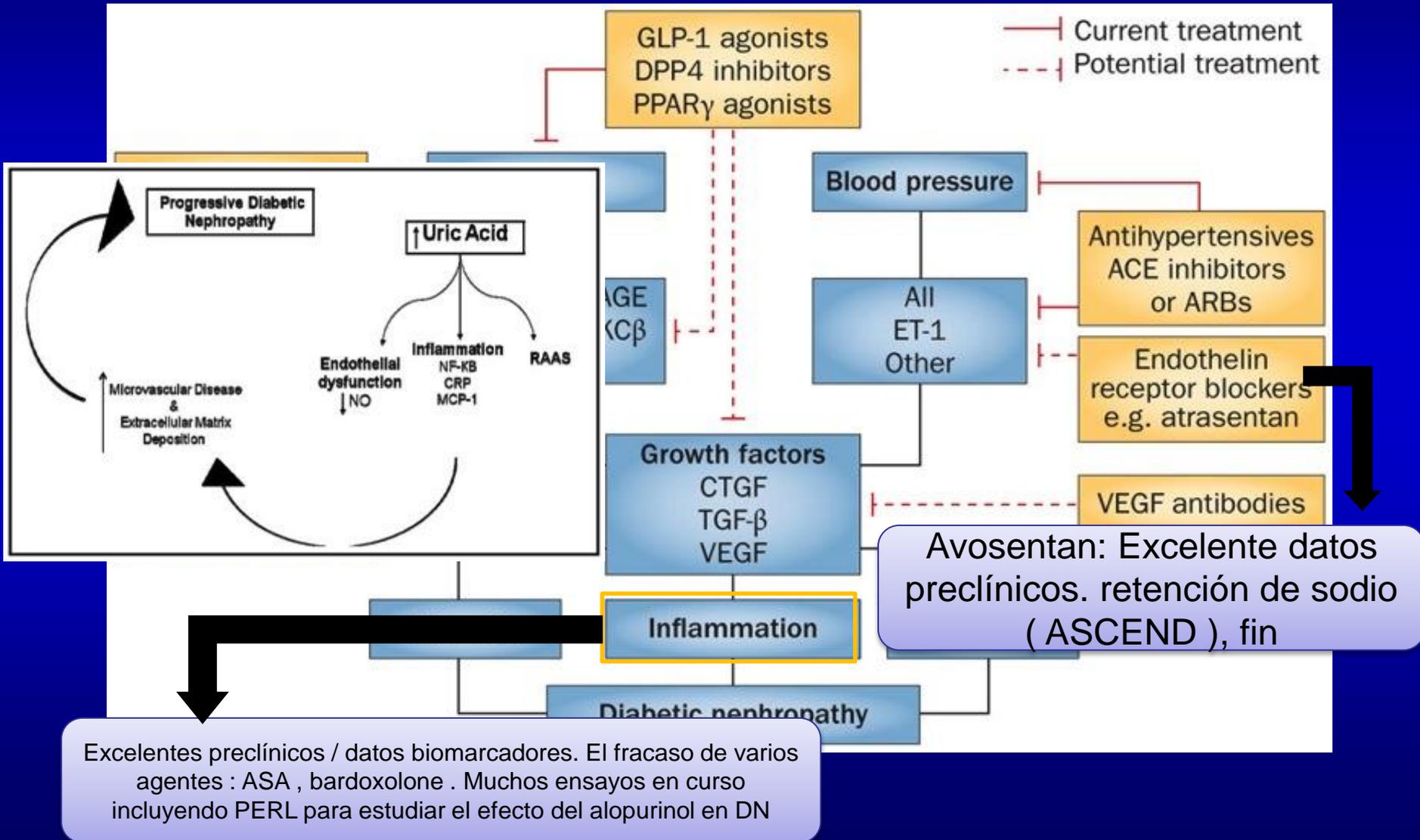
Nuevos enfoques



Aminoimidine: efectos adversos
 Fase 2 CT: pyridoxamine

Excelente datos preclínicos
 Fase 2 CT : puede mejorar la TFG a baja dosis

Nuevos enfoques



SONAR

**Antagonista selectivo del
receptor de endotelina A**

Atrasentan

Addition of Atrasentan to Renin-Angiotensin System Blockade Reduces Albuminuria in Diabetic Nephropathy

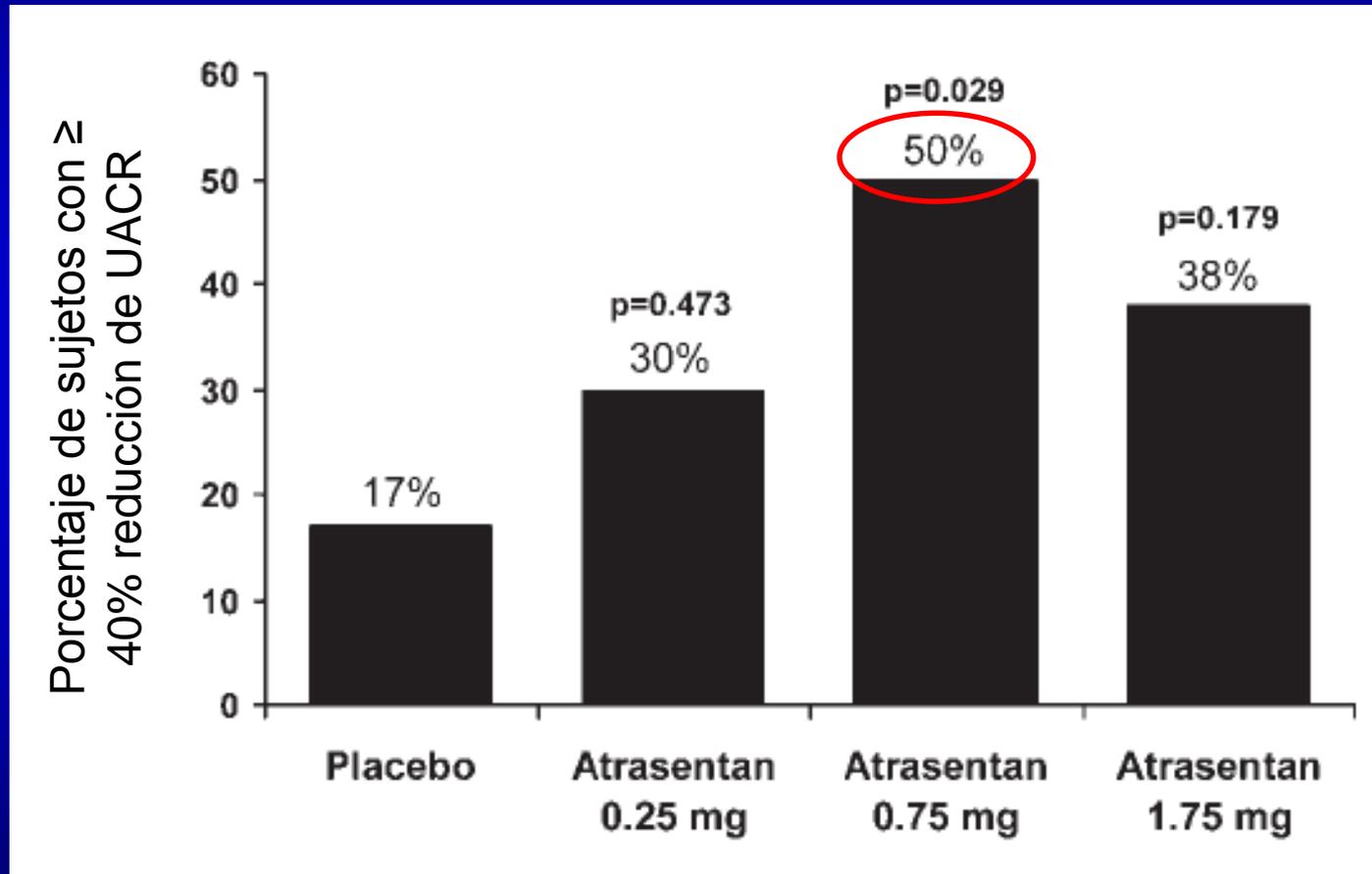
Donald E. Kohan,^{*} Yili Pritchett,[†] Mark Molitch,[‡] Shihua Wen,[†] Tushar Garimella,[†] Paul Audhya,[†] and Dennis L. Andress[†]

^{*}Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT;

[†]Abbott Laboratories, Abbott Park, IL; and [‡]Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Medicine, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL

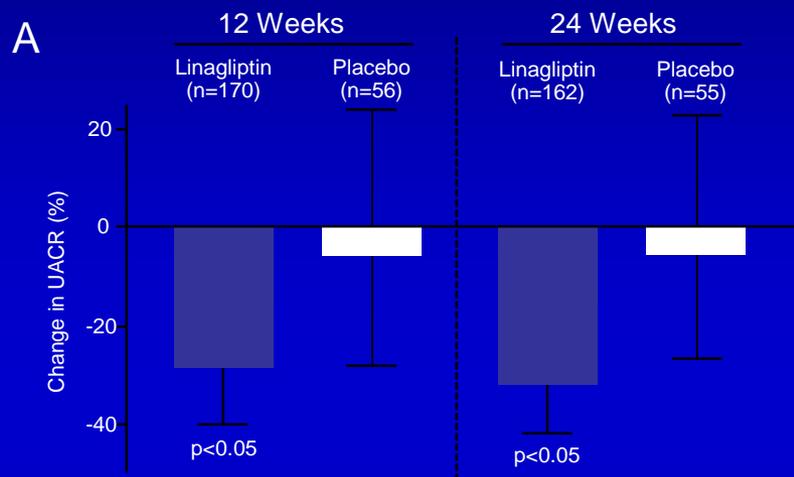
- Pacientes con DM 2 y medicación antidiabética por > 1 año
- Dosis estable de IECA o ARA II durante > 2 meses eTFG > 20 ml / min / 1,73 m³ (MDRD)
- UACR entre 100 y 3.000 mg / g
- 89 sujetos incluidos en el estudio

Atrasentan reduce UACR en pacientes con nefropatía diabética

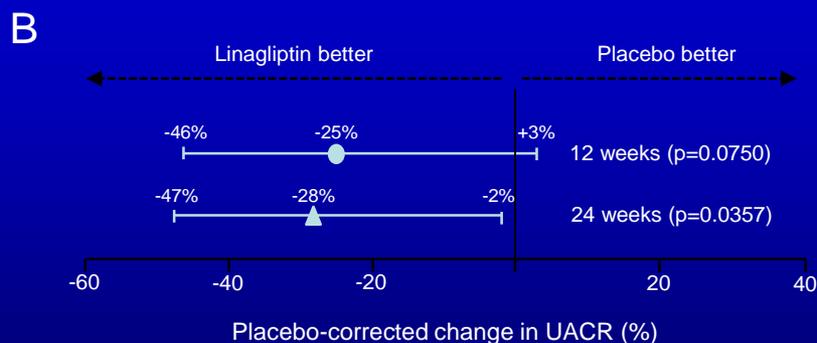


**MARLINA y CARMELINA:
Linagliptina: Inhibidor DPP4**

Linagliptina demostró reducir la albuminuria y está como tratamiento recomendado en pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción renal



Disminución significativa de UACR of:
-29% (Sem 12)
-32% (Sem 24)
versus basal con linagliptina



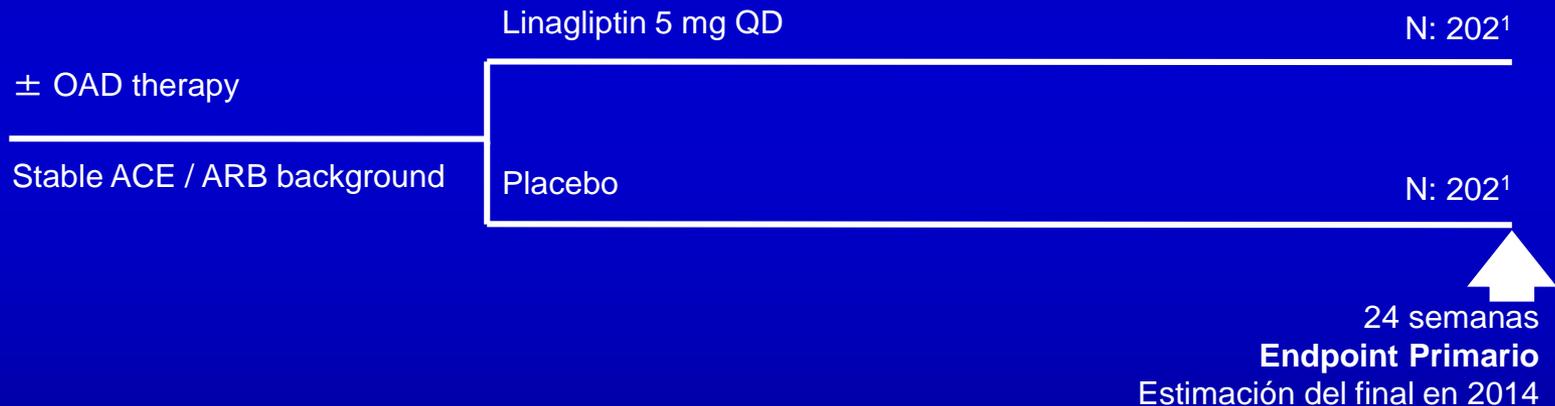
Disminución significativa de UACR de -28% versus placebo después de 24 semanas

MARLINA: Diseño del estudio

Título

Estudio fase IIIb , multicéntrico , multinacional , aleatorizado , doble ciego, controlado con placebo , de grupos paralelos para evaluar la eficacia hipoglicémica y renal de una administración diaria de linagliptina 5mg durante 24 ss en pacientes con DM2, con micro o macroalbuminuria (30-3000 mg/g creatinina) en la cima del tratamiento actual con IECA o ARAII: MARLINA (Eficacia , Seguridad y Modificación de albuminuria en individuos DM2 con enfermedad renal con linagliptina)

Diseño



- El criterio de valoración principal es el cambio desde el basal de la HbA1c después de 24 semanas de tratamiento.
- La variable secundaria de valoración es el cambio desde el basal de la excreción urinaria de albuminuria según lo determinado por UACR después de 24 semanas de tratamiento.

CARMELINA: Diseño del estudio

Multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, estudio de seguridad controlado por placebo de linagliptina frente a placebo como tratamiento complementario (IV)



Medicación de base

Estable, terapia anti-hiperglicémica;
puede incluir insulina

Duración del estudio

En desarrollo

...evaluará seguridad CV y renal de linagliptina en pacientes con DM2 con alto riesgo CV y renal

Criterios de inclusión:

1. DM2 con HbA1c ≥ 6.5 % y ≤ 10.0 %
2. Medicamento antidiabético fondo, estable , con exclusión de GLP- 1 , DPP4s , SGLT2s
3. Alto riesgo de eventos CV

Linagliptina 5 mg

versus

Placebo

N = 8300; approx. 4 años de seguimiento

Endpoint CV Primario: Tiempo al primer evento de (endpoint compuesto):

1. Muerte CV (incluyendo stroke fatal e IM fatal)
2. IM no fatal
3. Stroke no fatal
4. Hospitalización por angina inestable

Endpoint renal: Tiempo al primer evento de (endpoint compuesto):

1. Muerte renal eTFG
2. ERCt sostenida
3. Disminución sostenida de $\geq 50\%$

CREDENCE:
Inhibidor SGLT₂:
Canagliflozina

CREDESCENCE: Diseño del estudio

Titulo

Un estudio doble ciego , controlado por eventos , controlado con placebo , aleatorizado , multicéntrico, de los efectos de canagliflozina sobre los resultados renales y cardiovasculares en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética

Estimated enrolment:

N=3,627

Study start date:

February 2014

Diseño

Eligibles: ≥30 años;
DM2 (HbA_{1c} 6.5–10.5%);
eTFG 30–90 mL/min/1.73m²;
UACR, 300–5000 mg/g; max.
IECA o ARAll, 4 sem antes de la randomización

Canagliflozina 100 mg, DU, oral

Placebo, DU, oral

66 meses

Endpoint Primario

Final estimado para **Enero 2019**

- El objetivo primario es el tiempo hasta la primera ocurrencia de un evento en el punto final primario compuesto †
- Los criterios de valoración secundarios clave son:
 - Tiempo para la primera ocurrencia de un evento en el compuesto ‡ punto final CV
 - Tiempo para la primera ocurrencia de un evento en el renal ¥ variable combinada
 - Tiempo para todas las causas de muerte *

† ERCt, la duplicación de la creatinina sérica, la muerte renal o cardiovascular

‡ muerte cardiovascular, IM no fatal , stroke no fatal , insuficiencia cardíaca congestiva hospitalizado

y angina inestable hospitalizados

¥ ERCt, la duplicación de la creatinina sérica y la muerte renal

* Todas las muertes que ocurren durante el estudio por cualquier causa

Conclusiones

1. La prevención de la progresión de ERD en DM2 ha estado llena de dificultades.
2. Estudios previos han terminado debido a la falta de beneficio de tratamiento y/o problemas de seguridad (ALTITUD , BEACON , NEPHRON - D).
3. En un largo plazo, tendremos estudios basados en eventos, actualmente en curso para investigar el efecto del control de la glicemia con linagliptina (CARMELINA) y canaglifozina (CREDENCE) en la progresión renal y los eventos cardiovasculares en DM2.
4. SONAR, fase 3, atrasentan (antagonista de endotelina), está en curso en pacientes con DM2 y con ND, evaluando la duplicación de la creatinina, el inicio de la ERCt y morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Mensajes para la casa

Nephropathy Screening and Treatment

Optimize glucose and BP control to reduce risk or slow progression of nephropathy		
Screening	Annually measure urine albumin excretion in type 1 patients with ≥ 5 -yr diabetes duration, and all type 2 patients starting at diagnosis	
Treatment	Normal BP and albumin excretion < 30 mg/g	ACEI or ARB for primary prevention of kidney disease not recommended
	Nonpregnant with modest elevations (30-299 mg/24 h) or higher levels (≥ 300 mg/24 h) of urinary albumin excretion	Use ACEI or ARB (but not in combination)
	When using ACEI, ARB, diuretic	Monitor creatinine and potassium levels
	Monitor urine albumin excretion continually to assess therapeutic response, disease progression	
	If eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²	Evaluate, manage CKD complications
	Consider specialist referral	Uncertainty re: kidney disease etiology, difficult management issues, advanced kidney disease
	Avoid combined use of different inhibitors of the renin-angiotensin system	

ACEI=angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB=angiotensin receptor blocker; BP=blood pressure; CKD=chronic kidney disease; eGFR=estimated glomerular filtration rate

- La nefropatía diabética es una complicación común y la primera causa de ingreso a diálisis.
- Las consecuencias de la enfermedad renal son devastadoras, en el individuo y en la familia.
- El tratamiento multifactorial temprano y agresivo es importante.
- La "regla de los cinco" de tratamiento funciona...
- Sin embargo, todavía hay una "necesidad insatisfecha"...
- Muchos ensayos recientes destinados a la mejora de los resultados en estos pacientes, han fallado.
- Esperemos que los ensayos en curso tengan éxito y no nos quedemos con los sueños rotos...otra vez

