








# Abordaje terapéutico del paciente diabético con enfermedad renal

*Therapeutic approach to diabetic patients with kidney disease*

 Paulo Paredes Guerrero, MD<sup>1,2\*</sup>  Carlos Sinchi Chuqui, MD<sup>1,2</sup>  Wilson Daniel Lasso León, MD<sup>1,2</sup>  Karla Tarira Cerezo, MD<sup>1,3</sup>  Ana Avilés Jaya, MD<sup>1,3</sup>  Jaime Valverde Acurio, MD<sup>1,3</sup>  María José Siguencia Guerra, MD<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”.

<sup>2</sup>Unidad Regional de Terapia Nutricional y Metabolismo Humano. Subregión Andina.

<sup>3</sup>Consejo Regional de Fisiología Humana “Bernardo Alberto Houssay”. Subregión Andina.

\*Autor de correspondencia: Paulo Paredes Guerrero MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Correo electrónico: [pauloandrew@hotmail.es](mailto:pauloandrew@hotmail.es)

Received/Recibido: 06/28/2021 Accepted/Aceptado: 09/15/2021 Published/Publicado: 11/30/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6053886>

## Resumen

La diabetes mellitus ha sido establecida como la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) a nivel mundial; y de manera recíproca, se ha determinado que la ERC también tiene un impacto importante en el curso de esta enfermedad. En este sentido, la presencia de ERC dificulta el control metabólico del paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obligando al personal de salud a desarrollar nuevas estrategias orientadas específicamente al manejo de los pacientes en los que coexisten estas entidades. El tratamiento conjunto de la DM2 y la ERC involucra intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. El primer objetivo en todo paciente con ERC debe ser abordar su estilo de vida, especialmente en el ámbito dietario y de actividad física, al igual que la restricción del consumo de sodio. Asimismo, el control glicémico adquiere un rol primordial en el enlentecimiento de la progresión de la ERC. Existe un abanico amplio de alternativas farmacológicas en este contexto, pero todas se enfrentan a importantes retos clínicos en términos de eficacia, tolerabilidad y el riesgo de interacciones farmacológicas. En particular, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) parecen especialmente prometedores. Persiste la necesidad de amplia investigación en otras opciones que permitan expandir el acervo terapéutico para mejorar la calidad de vida de los pacientes con nefropatía diabética. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos fisiopatológicos que entrelazan la ERC y la DM2, así como las estrategias terapéuticas que buscan abordar dichos mecanismos para prevenir el desarrollo de la ERC.

**Palabras clave:** Enfermedad renal, diabetes mellitus, nefropatía diabética, control metabólico, farmacoterapia.

## Abstract

Diabetes mellitus has been established as the main cause of chronic kidney disease (CKD) worldwide; and reciprocally CKD has been determined to bear an important impact on the course of this disorder. Indeed, the presence of CKD hampers the metabolic control of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2), motivating healthcare workers to develop new strategies, specifically the management of patients in which these problems coexist. The joint treatment of DM2 and CKD involves pharmacological and non-pharmacological interventions. The first objective in the treatment of all patients with CKD should be the assessment of their lifestyle, especially regarding diet and physical activity, as well as the restriction of sodium intake. Likewise, glycemic control takes on a paramount role regarding the slowing of the progression of CKD. A wide spectrum of pharmacological interventions is available in this context, but all of them face important clinical challenges regarding efficacy, tolerability, and the risk of pharmacological interactions. In particular, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors appear especially promising. The necessity persists for increased research on other options which may allow the expansion of the therapeutic arsenal to improve the quality of life of patients with diabetic nephropathy. The objective of this review is to evaluate the pathophysiological mechanisms joining CKD and DM2, as well as therapeutic strategies targeting these mechanisms to prevent or attenuate the development of CKD.

**Keywords:** Kidney disease, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, metabolic control, pharmacotherapy.

# Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología crónica no transmisible, definida por la presencia de anomalías estructurales o pérdida de la función excretora del riñón persistente en el tiempo, sugestivo de una disminución en la actividad o número de las nefronas. La ERC se relaciona con un incremento significativo de la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular<sup>1</sup>. Para el año 2017 se estimó que la prevalencia global de la ERC era de 9,1%, lo cual representa aproximadamente 700 millones de casos. Entre 1990 y 2017 la prevalencia de ERC aumentó un 29,3%. Además, la mortalidad atribuible a ERC aumentó 41,5%, al punto de que las muertes por enfermedad cardiovascular relacionadas a ERC correspondieron al 4,6% de la mortalidad total global en el año 2017, posicionando a la ERC como la doceava causa de muerte a nivel mundial<sup>2</sup>.

El aumento en la prevalencia de la ERC está estrechamente relacionado con el incremento de la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) y la hipertensión (HTA). En efecto, la DM es la principal causa de ERC a nivel mundial, seguida de la HTA<sup>3</sup>. Un estudio realizado por Tuttle y cols.<sup>4</sup> reportó que, de 1.973.258 individuos en riesgo de desarrollar ERC, un cuarto (26%) presentaba DM o prediabetes, mientras que casi la mitad presentaba HTA (48.4%) y el porcentaje restante padecía tanto de HTA como de DM o prediabetes.

Este panorama epidemiológico ilustra la íntima relación entre la ERC y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en particular, la cual se puede explicar a través de distintos mecanismos fisiopatológicos<sup>5</sup>. Por otro lado, se ha establecido que la ERC también tiene un impacto importante en el curso de la DM2, aumentando los requerimientos de insulina del paciente e incrementando también la resistencia a la insulina, particularmente en el tejido musculoesquelético a través de la acumulación de toxinas y el incremento en los niveles de hormona paratiroidea<sup>6</sup>.

En este sentido, la presencia de ERC dificulta el control metabólico del paciente con DM2, obligando al personal de salud a desarrollar nuevas estrategias orientadas específicamente al manejo de los pacientes en los que coexisten DM y ERC<sup>7</sup>. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos fisiopatológicos que entrelazan la ERC y la DM2, así como las estrategias terapéuticas que buscan abordar dichos mecanismos para prevenir el desarrollo de la ERC y mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes.

## Mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad renal crónica en el paciente diabético

El origen de la nefropatía diabética (ND) supone la conjunción de fenómenos metabólicos, estructurales, inflamatorios y hemodinámicos. En años recientes, se ha determinado que la hiperglicemia por sí misma no es la única causa del desarrollo de la ND, aunque sí juega un papel central<sup>15</sup>. En este contexto, dilucidar las vías alternativas que contri-

buyen al desarrollo de la ND se ha vuelto un tópico de vital importancia para poder brindar nuevas alternativas que intervengan en la progresión a enfermedad renal terminal.

Primeramente, la hiperglicemia producto de la DM conlleva a una glucólisis exacerbada que, en consecuencia, regula en alta otras 4 vías metabólicas: la vía de los polioles, la vía de las hexosaminas, la vía de los productos de glicosilación avanzada (PGA) y la activación de la proteína quinasa C<sup>8</sup>. Cadena abajo en la glucólisis, la enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GADPH) se ve inhibida por la producción de radicales superóxido en la mitocondria como resultado de la elevada actividad de la cadena transportadora de electrones en el contexto de la hiperglicemia<sup>9</sup>. La inhibición de la GADPH produce un aumento en la concentración de los sustratos glucolíticos, específicamente glucosa, fructosa 6-fosfato (F6F) y gliceraldehído 3-fosfato (GA3F). Estos metabolitos estimulan la activación de la vía de los polioles, la vía de la hexosaminas y la producción de PGA, respectivamente<sup>10</sup>.

Consecuentemente, la activación de la vía de los polioles causa una depleción de los niveles intracelulares de NADPH, lo cual se traduce en una reducción en la disponibilidad de glutatión reducido, un antioxidante importante. Esto finaliza en un aumento del estrés celular y la apoptosis<sup>11</sup>. Además, la fructosa, producto final de la vía de los polioles, ha sido descrita como un potencial agente nefrotóxico y se ha relacionado con un aumento en los niveles del factor nuclear kappa B (NF-κB)<sup>12</sup>. Adicionalmente, el excedente de F6F es procesado por la vía de las hexosaminas, produciendo glucosamina 6-fosfato, sustrato indispensable para la activación de la transcripción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β1)<sup>13</sup>. Estos se han relacionado con hipertrofia de las células renales y un incremento de la matriz mesangial, componentes esenciales de la ND<sup>14</sup>.

Finalmente, los PGA son los productos finales de la glicosilación de proteínas en presencia de hiperglicemia intracelular<sup>15</sup>. Estos agentes son capaces de alterar la función celular al interferir con el correcto funcionamiento de proteínas intra y extracelulares. En el caso específico de la ERC, se ha reportado que los PGA modifican la actividad de la laminina y el colágeno tipo IV, incrementando la permeabilidad de la membrana glomerular<sup>16</sup>. Además, niveles elevados de PGA se han relacionado con un incremento en la producción de citocinas proinflamatorias, al igual que el factor de crecimiento vascular endotelial y el factor de crecimiento del tejido conectivo, los cuales han sido implicados en el desarrollo de la ND<sup>17</sup>.

Por otro lado, las alteraciones hemodinámicas también juegan un rol crucial en el origen de la ND. La fase inicial de esta entidad se caracteriza por una etapa de hiperfiltración, producto de la dilatación de la arteriola aferente causada por la elevación de agentes vasodilatadores como el óxido nítrico (ON), VEGF, glucagón y otros 18. Debido

a las cargas elevadas de glucosa que deben ser filtradas, la reabsorción tubular tanto de sodio como de glucosa se ve aumentada por la regulación en alta de los cotransportadores sodio-glucosa 2 (SGLT2). En consecuencia, la cantidad de sodio detectado por la mácula densa disminuye, lo cual potencia aún más dilatación de la arteriola aferente. Simultáneamente, existe vasoconstricción de la arteriola eferente debido a los altos niveles locales de Angiotensina II, produciendo hipertensión a nivel glomerular<sup>19</sup>.

Sin embargo, la relación entre la DM y la ERC no es unidireccional. La instauración de la ERC supone cambios importantes en el panorama terapéutico del paciente con DM. En las primeras etapas de la ERC se ha descrito un aumento de los requerimientos de insulina en los pacientes<sup>6</sup>. Esto podría obedecer a distintos factores, como la presencia de toxinas urémicas, que causan resistencia a la insulina en tejidos periféricos<sup>20</sup>. Además, la anemia causada por la ERC también genera un impacto en la resistencia a la insulina; de hecho, la corrección de dicha anemia a través de la administración de eritropoyetina ha demostrado que incrementa la sensibilidad a la insulina en estos pacientes<sup>21</sup>. Adicionalmente, la secreción de insulina está disminuida en pacientes con ERC, lo que parece ser producto de la acidosis metabólica, niveles elevados de paratohormona y niveles bajos de vitamina D<sup>22</sup>.

Controversialmente, en estadios más avanzados de la ERC cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es menor a 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, la degradación y aclaramiento de la insulina disminuye significativamente, lo cual es clínicamente importante debido a cómo puede impactar en los requerimientos diarios de insulina<sup>23</sup>. A pesar de que la resistencia a la insulina incrementa los requerimientos de la misma, en etapas más avanzadas, la falta de aclaramiento reduce dichos requerimientos, incluso llegando al punto de resolverlos en pacientes con DM2<sup>24</sup>. Por ende, el riesgo de hipoglicemia incrementa drásticamente en los estadios finales de la ERC, obligando a la reevaluación de los esquemas terapéuticos de cada paciente<sup>25</sup>.

### Estrategias terapéuticas para el paciente diabético con enfermedad renal

El primer objetivo en todo paciente con ERC debe ser abordar su estilo de vida, especialmente en el ámbito dietario y de actividad física. La restricción del consumo de sodio ha demostrado disminuir la presión arterial, la albuminuria y, además, potencia los efectos de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)<sup>26</sup>. Los niveles óptimos de consumo permanecen controversiales, aunque 2000 mg como límite diario es el referente más ampliamente aceptado. Asimismo, otras intervenciones como la pérdida de peso y la suplementación de ácidos grasos mono y poliinsaturados han mostrado mejorar el control glicémico, disminuir la presión arterial y disminuir la albuminuria, especialmente en caso de coexistir la ERC y la DM<sup>27</sup>.

De igual modo, el control glicémico adquiere un rol primordial en el enlentecimiento de la progresión de la ERC<sup>28</sup>.

Por el contrario, el mal manejo metabólico de estos pacientes se ha relacionado con peores pronósticos clínicos<sup>29</sup>. La utilización de la metformina ha sido cuestionada en el contexto del paciente con ERC debido al riesgo relativamente alto de acidosis láctica<sup>30</sup>. Sin embargo, su aplicación en dosis menores a 1 g en pacientes con disfunción renal ha sido aceptada y aunque su uso es aún controversial, varias guías de manejo sugieren apegarse a este esquema mientras que la TFG sea mayor a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup><sup>31,32</sup>.

Por otro lado, diversos análisis sugieren que los agonistas del receptor del péptido similar a glucagón (GLP-1), los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y los inhibidores del SGLT2 podrían conferir un efecto renoprotector, independiente de sus efectos en el control glicémico<sup>33</sup>. De todos los anteriores, los inhibidores del SGLT2 se muestran como los más prometedores debido a su marcado efecto en la reducción de mortalidad de origen cardiovascular, aunado a su efecto renoprotector<sup>34</sup>. Dada la amplia gama de medicamentos utilizados para el manejo de la DM2, aún no existe una imagen clara de la mejor alternativa para los pacientes con ERC, por lo que más estudios son requeridos.

No obstante, se debe tener en cuenta que este grupo poblacional en específico posee un riesgo elevado de padecer hipoglicemia debido a la disminución en el aclaramiento de la insulina y de los agentes farmacológicos utilizados<sup>35</sup>. Por tal motivo, debe haber estrecha monitorización del control glicémico a través de la educación del paciente, individualización del tratamiento y vigilancia de síntomas glicopénicos<sup>36</sup>. En relación a la monitorización, la HbA1c presenta inconsistencias atribuibles a la fisiopatología de la ERC, dada la corta supervivencia de los glóbulos rojos y la destrucción mecánica de los mismos durante los procedimientos de diálisis<sup>37</sup>. Actualmente no se cuenta con un metabolito con una sensibilidad y especificidad equiparable a la HbA1c, pero se están realizando estudios para determinar la utilidad de la albumina glicada y la fructosamina, particularmente en los estadios finales de la ERC<sup>38</sup>.

Alternativamente, el bloqueo del SRAA ha mostrado disminuir la progresión de la enfermedad renal en pacientes con o sin diabetes<sup>39</sup>. Asimismo, algunos estudios han buscado encontrar beneficios en terapias combinadas que bloqueen dicho sistema en dos puntos diferentes; sin embargo, la tasa de efectos adversos en estos casos, particularmente la hiperkalemia y la lesión renal aguda, suponen un obstáculo muy importante<sup>40</sup>. De manera interesante, dentro de las limitaciones de estos estudios se ha reportado que la terapia dual confiere un hazard ratio de 0.66 (p=0.07) para enfermedad renal terminal<sup>41</sup>. Dados los riesgos inherentes a esta estrategia, es esencial investigar la manera de proveer este efecto protector de forma segura, evitando los efectos adversos a través de la inclusión de alternativas terapéuticas como medicamentos secuestradores del potasio.

En función de ofrecer más alternativas, se han ejecutado múltiples estudios clínicos en busca de fármacos menos convencionales que puedan proveer efectos beneficiosos.

Estos nuevos agentes buscan intervenir en puntos específicos de las vías fisiopatológicas previamente explicadas, como la producción de citocinas o la activación de vías alternativas a la glucólisis<sup>42</sup>. Por ejemplo, un estudio clínico buscó analizar los efectos terapéuticos de la pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, en pacientes con ND reportando que la tasa de decremento de la TFG y la tasa de excreción urinaria de albúmina fueron significativamente menores en el grupo de estudio en comparación con el placebo y, adicionalmente, se reportó muy buena tolerancia al tratamiento<sup>43</sup>.

No obstante, se ha resaltado que cerca del 90% de los estudios clínicos que buscan evaluar terapias alternativas en los pacientes con ND obtienen resultados muy pocos satisfactorios. Dentro de este grupo entran medicamentos como el avosentan, la bardoxolona, la sulodexida, los anticuerpos anti TFG- $\beta$  y muchos otros<sup>44, 45, 46</sup>. Estos decepcionantes resultados se deben principalmente a la gran heterogeneidad de mecanismos que subyacen sobre el desarrollo de la ND. Más allá de esto, la terapia convencional ya supone un problema clínico importante debido a las posibles interacciones farmacológicas<sup>47</sup>. Independientemente de este panorama tan pesimista, aún es necesaria la investigación en otras opciones que permitan expandir el acervo terapéutico para mejorar la calidad de vida de los pacientes con ND.

## Conclusión

Con el pasar del tiempo se ha vuelto evidente que la ERC es prácticamente una condición *sine qua non* de la historia natural de la DM, lo cual es atribuible al amplio abanico de mecanismos que entrelazan a ambas entidades. Sin embargo, con un correcto abordaje del paciente se puede postergar significativamente la aparición de la disfunción renal, y en caso de ya presentarla se puede enlentecer su progreso. Dicho abordaje incluye tomar conductas como la restricción del consumo de sodio, la realización de actividad física y la pérdida de peso. En relación al tratamiento farmacológico, existen incontables alternativas que han mostrado algún tipo de efecto beneficioso. Actualmente, la familia de medicamentos más remendada tanto para el buen control glicémico como la prevención de eventos cardiovasculares es la de los inhibidores del SGLT2. No obstante, en estadios más avanzados de la enfermedad se debe considerar la modificación del panel farmacológico del paciente dado el progresivo incremento en el riesgo de padecer hipoglicemia.

## Referencias

- Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 21 de diciembre de 2017;3(1):1-24.
- Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. febrero de 2020;395(10225):709-33.
- Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. febrero de 2016;12(2):73-81.
- Tuttle KR, Alicic RZ, Duru OK, Jones CR, Daratha KB, Nicholas SB, et al. Clinical Characteristics of and Risk Factors for Chronic Kidney Disease Among Adults and Children: An Analysis of the CURE-CKD Registry. *JAMA Netw Open*. 20 de diciembre de 2019;2(12):e1918169.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *CJASN*. 7 de diciembre de 2017;12(12):2032-45.
- Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Diabetes mellitus and renal failure: Prevention and management. *J Res Med Sci*. 2015;20(11):1112-20.
- Hahr AJ, Molitch ME. Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. *Clin Diabetes Endocrinol*. diciembre de 2015;1(1):2.
- Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. diciembre de 2018;108:656-62.
- Rodacka A, Strumillo J, Serafin E, Puchala M. Effect of Resveratrol and Tiron on the Inactivation of Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase Induced by Superoxide Anion Radical. *CMC*. 31 de febrero de 2014;21(8):1061-9.
- Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengellér Z, Szabó C, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest*. 1 de octubre de 2003;112(7):1049-57.
- Yan L. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Anim Models Exp Med*. marzo de 2018;1(1):7-13.
- Lanaspa MA, Ishimoto T, Cicerchi C, Tamura Y, Roncal-Jimenez CA, Chen W, et al. Endogenous Fructose Production and Fructokinase Activation Mediate Renal Injury in Diabetic Nephropathy. *JASN*. noviembre de 2014;25(11):2526-38.
- Machacek M, Saunders H, Zhang Z, Tan EP, Li J, Li T, et al. Elevated O-GlcNAcylation enhances pro-inflammatory Th17 function by altering the intracellular lipid microenvironment. *Journal of Biological Chemistry*. mayo de 2019;294(22):8973-90.
- Chang AS, Hathaway CK, Smithies O, Kakoki M. Transforming growth factor- $\beta$ 1 and diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 15 de abril de 2016;310(8):F689-96.
- Ott C, Jacobs K, Haucke E, Navarrete Santos A, Grune T, Simm A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biology*. 2014;2:411-29.
- Fukami K, Yamagishi S, Ueda S, Okuda S. Role of AGEs in Dia-

- etic Nephropathy. *CPD*. 1 de abril de 2008;14(10):946-52.
17. Carranza K, Veron D, Cercado A, Bautista N, Pozo W, Tufro A, et al. Cellular and molecular aspects of diabetic nephropathy; the role of VEGF-A. *Nefrología (English Edition)*. marzo de 2015;35(2):131-8.
  18. Lin Y-C, Chang Y-H, Yang S-Y, Wu K-D, Chu T-S. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association*. agosto de 2018;117(8):662-75.
  19. Tuttle KR. Back to the Future: Glomerular Hyperfiltration and the Diabetic Kidney. *Diabetes*. enero de 2017;66(1):14-6.
  20. Thomas SS, Zhang L, Mitch WE. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic kidney disease. *Kidney International*. diciembre de 2015;88(6):1233-9.
  21. Mak RHK. Effect of recombinant human erythropoietin on insulin, amino acid, and lipid metabolism in uremia. *The Journal of Pediatrics*. julio de 1996;129(1):97-104.
  22. Rahhal M-N, Gharaibeh NE, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Disturbances in Insulin-Glucose Metabolism in Patients With Advanced Renal Disease With and Without Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de noviembre de 2019;104(11):4949-66.
  23. Sudha M, Salam H, Viveka S, Udupa A. Assessment of changes in insulin requirement in patients of type 2 diabetes mellitus on maintenance hemodialysis. *J Nat Sc Biol Med*. 2017;8(1):64-8.
  24. Rafieian-Kopaie M. Silymarin and diabetic nephropathy. *J Renal Inj Prev*. 20 de diciembre de 2012;1(1):3-5.
  25. Williams ME, Garg R. Glycemic Management in ESRD and Earlier Stages of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. febrero de 2014;63(2):S22-38.
  26. Cobb M, Pacitti D. The Importance of Sodium Restrictions in Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*. septiembre de 2018;28(5):e37-40.
  27. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. octubre de 2014;2(10):801-9.
  28. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M. Association Between Glycemic Control and Adverse Outcomes in People With Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med*. 28 de noviembre de 2011;171(21):1920-7.
  29. de Boer IH, the DCCT/EDIC Research Group. Kidney Disease and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Dia Care*. enero de 2014;37(1):24-30.
  30. Bipi P, George J, Gomathy S, Gracious N, Kumar S, Mohandas M. Lactate levels and risk of lactic acidosis with metformin in diabetic kidney disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(6):1356-61.
  31. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease: A Systematic Review. *JAMA*. 24 de diciembre de 2014;312(24):2668-75.
  32. Levin A, Stevens P, Bilous RW. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. enero de 2013;3(1):1-150.
  33. Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P, Hemmelgarn BR, Levin A, Thomas MC, et al. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. diciembre de 2016;90(6):1175-83.
  34. Liu B, Wang Y, Zhang Y, Yan B. Mechanisms of Protective Effects of SGLT2 Inhibitors in Cardiovascular Disease and Renal Dysfunction. *CTMC*. 28 de octubre de 2019;19(20):1818-49.
  35. Alsahli M, Gerich J. Hypoglycemia in Patients with Diabetes and Renal Disease. *JCM*. 13 de mayo de 2015;4(5):948-64.
  36. Pratiwi C, Mokoagow MI, Made Kshanti IA, Soewondo P. The risk factors of inpatient hypoglycemia: A systematic review. *Heliyon*. mayo de 2020;6(5):e03913.
  37. Selvin E, Sacks DB. Monitoring Glycemic Control in End-Stage Renal Disease: What Should Be Measured? *Clinical Chemistry*. 1 de febrero de 2017;63(2):447-9.
  38. Speeckaert M, Van Biesen W, Delanghe J, Slingerland R, Wiecek A, Heaf J, et al. Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 de diciembre de 2014;29(12):2167-77.
  39. Burnier M. Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced Kidney Disease: Stop or Continue? *Kidney Medicine*. mayo de 2020;2(3):231-4.
  40. Fitchett D. Results of the ONTARGET and TRANSCEND studies: an update and discussion. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):21-9.
  41. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med*. 14 de noviembre de 2013;369(20):1892-903.
  42. Keri KC, Samji NS, Blumenthal S. Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 4 de julio de 2018;8(4):200-7.
  43. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, Chahin J, Méndez ML, Gallego E, et al. Effect of Pentoxifylline on Renal Function and Urinary Albumin Excretion in Patients with Diabetic Kidney Disease: The PREDIAN Trial. *JASN*. enero de 2015;26(1):220-9.
  44. Mann JFE, Green D, Jamerson K, Ruilope LM, Kuranoff SJ, Littke T, et al. Avosentan for Overt Diabetic Nephropathy. *JASN*. marzo de 2010;21(3):527-35.
  45. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, Bakris GL, Chin M, Christ-Schmidt H, et al. Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 26 de diciembre de 2013;369(26):2492-503.
  46. Packham DK, Wolfe R, Reutens AT, Berl T, Heerspink HL, Rohde R, et al. Sulodexide Fails to Demonstrate Renoprotection in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy. *JASN*. enero de 2012;23(1):123-30.
  47. Kim Y, Park CW. New therapeutic agents in diabetic nephropathy. *Korean J Intern Med*. 1 de enero de 2017;32(1):11-25.