

59 ASOCIACIÓN DE GALECTINA3 CIRCULANTE Y FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO EN LA DIABETES TIPO 2

S. OTERO LÓPEZ¹, A. SIERRA¹, G. VELIS¹, G. LLAUERADÓ², J. FRANCH³, E. RODRÍGUEZ⁴, X. DURÁN⁵, P. BONAY⁶, J. PASCUAL¹, C. BARRIOS¹

¹SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL DEL MAR, INSTITUT MAR INVESTIGACIONS MÈDIQUES (BARCELONA), ²SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA. HOSPITAL DEL MAR, INSTITUT MAR INVESTIGACIONS MÈDIQUES (BARCELONA), ³EAP RAVAL SUD. INSTITUT CATALÀ DE LA SALUT, RED GEDAPS, IDIAP (BARCELONA), ⁴DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA. INSTITUT MAR INVESTIGACIONS MÈDIQUES (BARCELONA), ⁵CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR SEVERO OCHOA, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA MADRID (MADRID)

Introducción: La galectina3 (G3) es una lectina con afinidad por los β -galactósidos, reguladora clave de la inflamación y la fibrosis. Niveles elevados se han relacionado con mayor morbimortalidad cardiovascular, cardiopatía isquémica y menor filtrado glomerular (FGe) en cohortes no diabéticas. La diabetes produce una sobreexpresión glomerular y vascular de esta lectina. Datos experimentales sugieren que podría proporcionar protección frente al daño tisular inducido por los productos finales de glicosilación avanzada. La nefropatía diabética (ND) es una grave complicación microvascular de la diabetes y su asociación con los niveles circulantes de G3 no ha sido ampliamente estudiada.

Nuestro objetivo es investigar la asociación de esta lectina y la función renal en una cohorte de diabéticos tipo2.

Métodos: Los niveles absolutos de G3 fueron medidos mediante técnica de ELISA en muestras de la cohorte GENODIAB-Mar. El FGe fue calculado mediante fórmula de CKD-EPI. Se definió ND si FGe<60mL/min o albuminuria>300mg/g o albuminuria 30-299mg/g y retinopatía diabética.

Resultados: Analizamos 369 individuos (60% H y 40% M, edad 70.2 \pm 9.5 años) con diferentes grados de afectación renal, tanto transversal como longitudinalmente en un seguimiento medio de 4 años. Los niveles de G3 se correlacionaron negativamente con el FGe ($r=-0.3$, $p<0.001$). En el modelo ajustado la ND se asoció con G3 (or: 1.02 [1.006-1.03]), edad (or: 1.06 [1.03-1.09]), retinopatía (or: 10.2 [4.57-22.02]) e Hipertensión (or: 9.1 [2.43-39.28]) independientemente de la cardiopatía isquémica. En el análisis longitudinal, el score calculado con el índice de Youden (G3: 18.85ng/mL) de la curva ROC y las variables clínicas, se relacionó con mayor declive de FGe (>15 vs <15mL/min, or: 1.2 [1.03-1.36]). La Ecuación de Estimación Generalizada mostró que el aumento en una unidad de G3 asocia una disminución de 0.26mL/min [0.16-9.37] del FGe en el seguimiento.

Conclusiones: Los niveles elevados de G3 se asociaron con peor función renal y descenso más severo del FGe, independientemente de otros parámetros clínicos. G3 es un marcador emergente relacionado con los trastornos metabólicos y sus complicaciones que merece investigación más profunda especialmente en el campo de la diabetes y sus complicaciones microvasculares.

60 DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA: RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL BIODIAB-GLOSEN-GEENDIAB

S. BERMEJO¹, E. GONZÁLEZ², R. STANESCU³, I. AGRAZ⁴, D. LÓPEZ⁵, R. GARCÍA⁶, N. ESPARZA⁷, J. PASCUAL⁸, X. FULLADOSA⁹, M.J. SOLER¹⁰

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA), ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL 12 DE OCTUBRE (MADRID), ³NEFROLOGÍA. HOSPITAL FUNDACIÓN ALCORCÓN (MADRID), ⁴NEFROLOGÍA. HOSPITAL VALL HEBRON (BARCELONA), ⁵NEFROLOGÍA. CLÍNICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA (PAMPLONA), ⁶NEFROLOGÍA. HOSPITAL DE PALAMÓS (GIRONA), ⁷NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA), ⁸NEFROLOGÍA. HOSPITAL DE BELLVITGE (HOSPITALET DE LLOBREGAT)

El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:

ESTUDIO Multicéntrico ESPAÑOL BIODIAB-GLOSEN-GEENDIAB

Introducción: El diagnóstico de nefropatía diabética (ND) solo puede determinarse mediante biopsia renal. El paciente diabético con enfermedad renal presenta una elevada prevalencia de nefropatía no-diabética (NND). El objetivo del estudio presente es determinar la capacidad de los datos clínicos y analíticos de los pacientes diabéticos con afectación renal en la predicción del resultado de una biopsia renal (ND o NND).

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo multicéntrico español del resultado anatomopatológico de las biopsias realizadas en pacientes diabéticos en el periodo 2002-2014. Hasta este momento han participado un total de 15 centros incluyendo 692 pacientes, cumplimentándose una base de datos clínicos y analíticos.

Resultados: La cohorte de 692 pacientes incluye 511 hombres (73,8%), edad media de 62 \pm 12 años, un tiempo de evolución de la DM de 10,5 (RIQ 3,7-15,3) años, creatinina sérica media 2,8 \pm 2,2mg/dl, filtrado glomerular MDRD-4 de 37,7 \pm 26,8mL/min/1,73m², hemoglobina glicosilada 7 \pm 1,7%, glicemia basal de 137,9 \pm 66 mg/dl y proteinuria de 3,91 (RIQ 1,1-5) gr/24h. El 40,6% presentaban ND, el 48,6% NND y el 10,8% ND+NND. La NND más frecuente fue nefroangioesclerosis (12,7%) seguido de nefritis intersticial aguda (5%), nefropatía IgA (4,9%) y glomerulonefritis membranosa (4,9%).

En el análisis multivariado de regresión logística, se asociaron de forma independiente a NND: edad (OR 0,982, 0,968-0,997, $p=0.021$), microhematuria (OR 1,523, 1,047-2,214, $p=0.028$), creatinina (OR: 0,87, 0,827-0,917, $p=0.004$) y retinopatía diabética (OR 0,434, 0,311-0,604 $p<0.001$). La capacidad de discriminación del modelo obtuvo una curva ROC (IC 95%): 0,683 (0,636-0,731).

Conclusiones: La causa más frecuente de NND en nuestro medio es la nefroangioesclerosis. Los pacientes de menor edad, con microhematuria, mejor función renal y ausencia de retinopatía diabética presentan mayor riesgo de NND. La capacidad predictiva de los datos clínicos y analíticos es modesta, y permite sugerir que el paciente diabético con afectación renal puede beneficiarse en muchos casos de la realización de una biopsia renal diagnóstica con implicaciones terapéuticas.

61 RESULTADOS PRELIMINARES ESTUDIO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL BIODIAB-GLOSEN-GEENDIAB: LOS PACIENTES DIABÉTICOS AFECTOS DE NEFROPATÍA DIABÉTICA TIENEN PEOR PRONÓSTICO RENAL

S. BERMEJO¹, E. GONZÁLEZ², R. STANESCU³, I. AGRAZ⁴, D. LÓPEZ⁵, R. GARCÍA⁶, N. ESPARZA⁷, J. PASCUAL⁸, X. FULLADOSA⁹, M.J. SOLER¹⁰

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA), ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL 12 DE OCTUBRE (MADRID), ³NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN (MADRID), ⁴NEFROLOGÍA. HOSPITAL VALL D'HEBRON (BARCELONA), ⁵NEFROLOGÍA. CLÍNICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA (PAMPLONA), ⁶NEFROLOGÍA. HOSPITAL DE PALAMÓS (GIRONA), ⁷NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA), ⁸NEFROLOGÍA. HOSPITAL DE BELLVITGE (HOSPITALET DE LLOBREGAT)

El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:

ESTUDIO Multicéntrico ESPAÑOL BIODIAB-GLOSEN-GEENDIAB

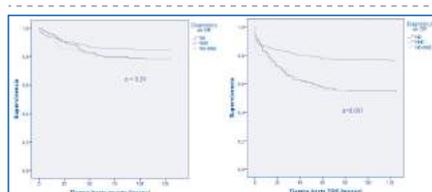
Objetivos: El paciente diabético con nefropatía muestra lesiones muy diversas en la biopsia renal, con una elevada prevalencia de lesiones no diabéticas. No se conoce bien la supervivencia renal y del paciente diferenciando la afectación por nefropatía diabética (ND) o no-nefropatía diabética (NND).

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo multicéntrico español de los pacientes diabéticos con biopsia renal en el periodo 2002-2014. Se han estudiado un total de 15 centros incluyendo 523 pacientes, se han estudiado datos clínicos, analíticos y la supervivencia renal (necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS)) y la supervivencia del paciente.

Resultados: La cohorte de 523 pacientes incluye 391 hombres (74,8%), edad media de 62 \pm 12 años, creatinina sérica media 2,7 \pm 2,2mg/dl, hemoglobina glicosilada 7 \pm 1,7% y proteinuria de 3,2 (RIQ 1,5-6) gr/24h. En la biopsia renal, el 36% presentaban ND, el 53% NND y el 11% ND+NND. Necesitaron tratamiento sustitutivo renal un 35,2% (n=184), de los cuales el 47,3% eran afectados de ND, el 38,6% eran afectados de NND y el 14,1% afectados de ND y NND. Un paciente del grupo de ND y dos pacientes del grupo de NND inició TRS antes de la biopsia renal. La mortalidad global de los pacientes estudiados fue del 18,7% (n=98), de los cuales el 42% eran afectados de ND, el 46% afectados de NND y el 12% afectados de ND y NND.

Realizamos el análisis de la supervivencia y pronóstico renal mediante las curvas de Kaplan-Meier. Observamos que los pacientes afectados de ND o ND+NND presentaron peor pronóstico renal que los afectados de NND ($p<0,001$). No observamos diferencias entre los tres grupos cuando analizamos la supervivencia de los pacientes.

Gráfico.



Conclusiones: En los pacientes diabéticos con biopsia renal, los afectados de ND tienen peor pronóstico renal que aquellos con NND. El diagnóstico histológico de la afectación renal en el diabético puede facilitar un tratamiento eficaz y una mejoría en el pronóstico.

62 MODULACIÓN DEL MICROAMBIENTE INFLAMATORIO EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA.

L. OPAZO-RÍOS¹, D. CARPIO¹, C. LAVOZ¹, P. KRALL¹, L. ARDILES¹, C. GOMEZ- GUERRERO², M. RÚIZ-ORTEGA³, J. EGIDO⁴, MA. DROGUETT⁵, S. MEZZANO⁶

¹DIVISIÓN DE NEFROLOGÍA FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE (VALDIVIA/CHILE), ²DIVISIÓN DE NEFROLOGÍA E HIPERTENSIÓN. IIS-FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ-UAM (MADRID, ESPAÑA), ³LABORATORIO DE BIOLOGÍA CELULAR EN ENFERMEDAD RENAL. IIS-FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ-UAM (MADRID, ESPAÑA), ⁴DIVISIÓN DE NEFROLOGÍA FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE (VALDIVIA, CHILE)

Introducción: La Diabetes es un problema de salud pública mundial, siendo sus manifestaciones tejido-específicas, principal causa de morbimortalidad y discapacidad a cada vez más temprana edad. La Nefropatía Diabética (ND) es la primera causa de Enfermedad Renal Terminal (ERT) en Chile y el Mundo. Estrategias terapéuticas en estadios tempranos de la ND son necesarias, con el fin de optimizar la reserva renal remanente, retrasando la terapia de reemplazo renal. El ratón BTBR ob/ob es un buen modelo para el estudio de la ND ya que manifiesta proteinuria masiva en contexto de hiperglicemia crónica con características histológicas similares a las observadas en las biopsias de pacientes (engrosamiento de membrana basal, expansión de la matriz mesangial y podocitopenia).

Evidencia creciente demuestra efectividad de la modulación del microambiente inflamatorio a través de la administración de péptidos permeables inhibidores de vías NfκB (NBD) y Jak/Stat (MiS1) en la reducción del daño vascular y renal en modelos animales de aterosclerosis y DM tipo I.

Objetivo: Investigar la efectividad de 2 terapias antiinflamatorias en modular el daño renal en un modelo experimental de ND temprana.

Material y Método: Se definieron 4 grupos de intervención los que fueron tratados a partir de la semana 6 de vida, con diferentes dosis de péptido activo (NBD y MiS1), péptido mutado y vehículo como control, durante 7 semanas con inyecciones trisemanales por vía intraperitoneal.

Resultados: Los resultados evidencian una reducción del 60% de la relación albuminuria/creatinina para NBD y de hasta un 67% para MiS1. El péptido NBD genera una ligera elevación de la creatinemia, que no se evidencia en MiS1. Existe una regresión del daño renal del 30% al 50% observado por score histopatológico para cada uno de los péptidos.

Se observó un aumento en el recuento de podocitos que varía entre 6% al 21% para NBD y de un 30% al 53% para MiS1. No existe modificación de glicemia y peso corporal durante el periodo de seguimiento en ninguno de los tratamientos realizados.

Conclusiones: Los péptidos permeables inhibidores de las vías NfκB (NBD) y Jak/Stat (MiS1) son efectivos en modular el daño renal, independientemente de la dosis de péptido utilizada en una etapa temprana de ND.

Resúmenes

Diabetes

63 EXPRESIÓN RENAL DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EN RATONES DIABÉTICOS NOD CON DELECCIÓN DEL ECA2

A. TRAVESET MARTÍNEZ¹, M. RIERA OLIVA², V. PALAU GONZALEZ¹, H. ROCA HO¹, J. PASCUAL SANTOS², M.J. SOLER ROMERO²

¹NEFROLOGÍA. INSTITUTO HOSPITAL DEL MAR DE INVESTIGACIONES MÉDICAS (BARCELONA), ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA)

Introducción: El enzima convertidor de la angiotensina (ECA)2 está alterado en la nefropatía diabética (ND). La pérdida o disminución de ECA2 empeora la nefropatía diabética en modelos experimentales. Hipotetizamos que la delección del ECA2 y la diabetes alteran la expresión de los genes del sistema renina angiotensina (SRA).

Material y métodos: Se estudiaron los modelos experimentales de ratón diabético NOD (no obeso diabético), el ratón control NOR (resistente a diabetes) tanto en animales con delección para el gen del ECA2 como los respectivos wild type (WT). Se analizó la expresión de los siguientes genes del sistema renina angiotensina (SRA) en el córtex renal: AT1R, AT2R, APA, APN, MasR, CatepsinaG, Neprilisina y Quimasa en ratones hembra NOR-ECA+/+, NOR-ECA2-/-, NOD-ECA2+/+, NOD-ECA2-/- tras 30 días de diabetes. El gen control para la cuantificación relativa fue GAPDH.

Resultados: La delección del ECA2 aumenta AT2R, quimasa y catepsina en ratones control. En WT, la diabetes aumenta la expresión génica de AT2R mientras que disminuye AT1R, APA y Neprilisina en comparación con controles no diabéticos. En los animales KO para ECA2 la diabetes aumenta la expresión de Quimasa y MasR y disminuye la de Neprilisina en comparación con NOR-ECA2-/- . El receptor de Angiotensina II (AT1R) aumenta en el ratón NOD-ECA2-/- en comparación con el NOD-ECA2+/+ (Tabla 1).

Conclusión: Tanto la delección del ECA2 como la diabetes modulan la expresión de los genes del RAS a nivel renal. Además, nuestros resultados sugieren que la modulación del RAS en la diabetes es dependiente del ECA2.

■ Tabla.

	AT1R	AT2R	APA	APN	MasR	Neprilisina	Quimasa	Catepsina G
NOR ECA2+/+	1,03±0,07	1,06±0,15	1,01±0,05	1,01±0,04	1,04±0,10	1,03±0,07	2,37±1,42	1,13±0,17
NOR ECA2-/-	1,06±0,11	2,68±0,46 [§]	0,94±0,12	1,11±0,11	0,69±0,06 [§]	0,97±0,11	3,05±1,62 [§]	1,73±0,19 [§]
NOD ECA2+/+	0,68±0,05 [§]	2,90±0,72 [§]	0,83±0,06 [§]	1,14±0,08	1,53±0,33	0,49±0,05 [§]	2,55±0,25	1,23±0,17
NOD ECA2-/-	0,75±0,10 [§]	2,58±0,24	0,90±0,09	0,95±0,06	1,08±0,24 [§]	0,59±0,05 [§]	3,90±1,37 [§]	1,38±0,33

[§]p<0,05 NOD vs NOR; [§]p<0,05 KO vs WT

64 AUMENTO DE ACTIVIDAD CIRCULANTE DE ENZIMA CONVERTIDOR DE ANGIOTENSINA 2 (ECA2) EN EL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2

J.M. MORA-GUTIERREZ¹, M.J. SOLER², J. ESCALADA³, M. RIERA⁴, F. SLON⁴, P. MONZON¹, A. CHACON¹, N. GARCÍA-FERNÁNDEZ¹

¹NEFROLOGÍA. CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA (PAMPLONA), ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA), ³ENDOCRINOLOGÍA. CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA (PAMPLONA), ⁴NEFROLOGÍA. COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA (PAMPLONA)

Introducción: El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es vía fundamental implicada en la nefropatía diabética. El enzima convertidor de angiotensina 2 (ECA2) degrada angiotensina II a angiotensina 1-7. La actividad circulante del ECA2 está aumentada en pacientes con insuficiencia cardíaca e infarto agudo de miocardio.

Objetivo: Estudiar la actividad circulante de ECA2 en una cohorte de diabéticos tipo 2 (DM2) y su potencial relación con variables clínicas y analíticas de estos pacientes.

Pacientes y Métodos: Incluidos 467 sujetos, 352 DM2 y 115 sanos. Edad 65,8±10,1 y 57,2±11,3 años siendo varones 75,8% y 39%, respectivamente. Además de la determinación de actividad circulante de ECA2 mediante técnica fluorimétrica, se recogieron las siguientes variables: creatinina, MDRD-4, estadio de nefropatía, metabolismo glucosa, índice de masa corporal (IMC), grado de obesidad, hipertensión, bloqueantes SRAA y tratamientos concomitantes. Estudio estadístico de comparación de muestras, correlación y regresión (SPSS).

Resultados: La actividad circulante de ECA2 fue mayor en el diabético respecto al sano (15,8±0,54 vs 11,6±0,60 RFU/microl/h; p<0,001). Los niveles también fueron mayores en varones, hipertensos y con toma de bloqueantes SRAA, hipouricémicos, estatinas (p<0,001), anti-diabéticos orales (p=0,019) y tiazidas (p=0,026) (Tabla 1A). Se observó correlación positiva entre actividad circulante ECA2 y función renal, obesidad y control glucémico (Tabla 1B). En el análisis de regresión lineal múltiple el sexo varón, la diabetes y el tratamiento con hipouricémicos se identificaron como factores predictores independientes de la actividad circulante de ECA2 (p<0,001).

Conclusiones: El paciente con DM2 tiene más actividad circulante de ECA2 que el sano y ésta se observa desde estadios iniciales de enfermedad renal. Estudios posteriores estratificando función renal permitirán confirmar estos resultados. Factores de riesgo para mayor actividad de ECA2 en sangre son sexo masculino, DM2 y tratamiento con hipouricémicos.

■ Tabla. Datos comparación de medias de niveles circulantes de ECA2 (1.A) y correlación con variables analizadas (1.B) en cohorte de pacientes DM2.

Tabla 1. A	ECA2 (RFU/microl/h)*	ECA2 (RFU/microl/h)*	P
DM2 vs controles	15,8 (0,54)	11,6 (0,60)	<0,001
Varón vs mujer	16,4 (0,59)	11,5 (0,47)	<0,001
Hipertenso (sí/no)	16,0(0,58)	13,0(0,64)	<0,001
Bloqueante SRAA (sí/no)	15,9 (0,59)	13,3 (0,64)	<0,001
Hipouricémico (sí/no)	19,3 (1,75)	14,2 (0,44)	<0,001
Estatina (sí/no)	15,5 (0,52)	13,4 (0,79)	<0,001
ADO (sí/no)	15,4 (0,62)	14,1 (0,62)	p=0,019
Tiazida (sí/no)	16,0 (0,99)	14,4 (0,47)	p=0,026

Tabla 1. B	r	p
Creatinina (mg/dl)	0,163	0,001
Estadio de ERC	0,155	<0,001
Peso (kg)	0,272	<0,001
IMC	0,183	<0,001
Grado de Obesidad	0,214	<0,001
HbA1c (%)	0,203	<0,001

*Datos expresados como media (error estándar)

DM2: diabéticos mellitus tipo 2; ECA2: enzima convertidor de angiotensina 2; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; ADO: anti-diabéticos orales; ERC: enfermedad renal crónica; IMC: índice masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

65 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA NO DIAGNOSTICADOS DE NEFROPATÍA DIABÉTICA. ESTUDIO CERCA-DIABETES

Y. RIVERO¹, N. DIAZ NOVO¹, E. BOSCH BENITEZ-PARODI¹, D. LORENZO VILLEGAS², N. ESPARZA MARTIN¹, A. RÓDENAS GALVEZ³, S. SURIA GONZALEZ⁴, G. PEREZ SUAREZ⁵, M. BORONAT CORTÉS⁵, C. GARCÍA-CANTÓN¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA (GRAN CANARIA), ²FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. UNIVERSIDAD FERNANDO PESSOA CANARIAS (GRAN CANARIA), ³SECCIÓN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA E INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS Y SANITARIAS. ULPGC (GRAN CANARIA)

Introducción y objetivos. El diagnóstico de nefropatía diabética (ND) en los pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal crónica, se basa frecuentemente en criterios clínicos sin confirmación histológica, por eso algunos autores proponen llamarla "enfermedad renal crónica asociada a la diabetes tipo 2". Los criterios clínicos más frecuentemente utilizados son el tiempo de evolución de la diabetes, la asociación con otras complicaciones microvasculares de la diabetes, la presencia de albuminuria y la ausencia de datos clínicos que sugieran otro diagnóstico etiológico. Nuestro objetivo fue analizar retrospectivamente los datos clínicos de los pacientes diabéticos tipo 2 con diagnóstico diferente a ND incluidos en el estudio CERCA-Diabetes.

Material y métodos. Se incluyeron todos los pacientes incidentes en consulta ERCA (FGMDRD4 < 30 ml/min) entre febrero de 2011 a abril de 2015. En este periodo fueron remitidos 232 pacientes con diabetes tipo 2. De ellos 177 (76,3%) con diagnóstico de ND y 55 (23,7%) con otros diagnósticos. Se estudiaron la características clínicas de estos últimos y se compararon con los pacientes diagnosticados de ND.

Resultados. De los 55 pacientes sin ND, 21 tenían diagnósticos etiológicos confirmados: 3 glomerulares, 4 poliquistosis, 9 nefropatías intersticiales y 5 otros diagnósticos. Los 34 pacientes restantes habían sido asignados según criterios clínicos a no filiada (23) o posible causa vascular/hipertensión (11). La tabla 1 muestra las características clínicas de estos últimos 34 pacientes comparada con los 177 pacientes diagnosticados de ND. No se encontraron diferencias significativas en el resto de los datos clínicos y analíticos analizados.

Conclusiones. Aproximadamente la mitad de los pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal crónica sin diagnóstico de ND no tienen un diagnóstico etiológico definido. Los criterios que parecen diferenciarlos de los pacientes con diagnóstico de ND son menor tiempo de evolución de la diabetes, la ausencia de complicaciones microvasculares de la diabetes, menor porcentaje de uso de insulina y una menor tasa de albuminuria. Sin embargo todavía existe un gran grado de solapamiento entre ambos grupos por lo que habría que definir criterios diagnósticos más claros.

■ Tabla.

	Nefropatía diabética n=177	No filiada/vascular n= 34	p
Sexo mujer %	43,5	26,5	n.s.
edad	72(14)	71(15)	n.s.
IMC	31,7(5)	30,4(9)	n.s.
cintura	110 (19)	105 (18)	P=0,02
Años evolución diab	18 (16)	6,5 (9)	P<0,001
retinopatía%	60,5	2,9	P<0,001
polineuropatía	39,5	6,9	P<0,001
vasculopatía	14,7	0	P<0,005
Cardiopatía isquémica	35,2	29,4	n.s.
ictus%	17,5	8,8	n.s.
Insulina	75,4	35,3	P<0,001
Hb glicosilada	7,3 (1,7)	6,2 (1,3)	P<0,001
ADO	39	67,6	P<0,001
Cociente albumin/Cr	489 (1827)	222 (1077)	P<0,05
Normo/micro/macroc	16,9/21,5/61,6	26,5/29,4/44,1	
Fumador activo%	14,8	22,9	n.s.
leca o aral	55,2	46,8	n.s.

66 NEFROPATÍA NO ALBUMINÚRICA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

N. DIAZ NOVO¹, E. BOSCH BENITEZ-PARODI¹, D. LORENZO VILLEGAS², N. ESPARZA MARTIN¹, R. GUERRA RODRIGUEZ³, A. RAMIREZ PUGA⁴, E. FERNANDEZ TAGARRO⁵, I. CHAMORRO BUCHELI¹, M. BORONAT CORTÉS⁵, C. GARCÍA-CANTÓN¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA (GRAN CANARIA), ²FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. UNIVERSIDAD FERNANDO PESSOA CANARIAS (GRAN CANARIA), ³ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA E INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS Y SANITARIAS. ULPGC (GRAN CANARIA)

Introducción y objetivos: La afectación renal en la diabetes mellitus (DM) tipo 2 con normoalbuminuria está avalada por numerosos estudios, alguno incluso indica que se asocia a los mismos cambios histológicos que la enfermedad renal crónica (ERC) y DM con micro- o macroalbuminuria. Los objetivos de este trabajo fueron estimar la prevalencia y características clínico-analíticas de los pacientes con ERC avanzada (ERCA) asociada a DM y excreción normal de albúmina en la orina.

Pacientes y Métodos: Estudio de corte transversal incluyó a 177 pacientes con ERCA (FG-MDRD<30ml/min) asociada a DM incidentes en la consulta de febrero 2011 a abril 2015 e incluidos en el estudio CERCA-diabetes. Mediana de edad 72(14) años, 43,5% mujeres.

Resultados: De los 177 pacientes estudiados, el 16,9% presentaban normoalbuminuria (A/C <30mg/gr), 21,5% microalbuminuria (A/C >=30 y <300mg/g) y el 61,6% macroalbuminuria (A/C >= 300 mg/g). Los pacientes se dividieron en dos grupos: grupo I: pacientes con normoalbuminuria y grupo II: pacientes con micro- o macroalbuminuria.

Los pacientes del grupo I eran con mayor frecuencia mujeres (76,7% vs 36,7%; p<0,001), presentaban mayor índice de masa corporal (IMC) [33,6(8) vs 30,7(7)Kg/m²; p<0,002] y perímetro de cintura [117,2(19) vs 110(19)cm; p<0,05], menor prevalencia de vasculopatía periférica (3,3% vs 17%; p = 0,039) y menor proporción de fumadores activos (3,4% vs 18,5%; p<0,05). Desde el punto de vista analítico, los pacientes del grupo I presentaban mayores niveles de albúmina [4,1(0,3) vs 3,9(0,5) gr/dl; p< 0,01] y menor creatinina sérica [2,1(0,7) vs 2,6(0,7) mg/dl; p<0,001] respecto al grupo II no observándose diferencias en el resto de parámetros analíticos. Así mismo no se observaron diferencias en cuanto al tiempo de evolución de la DM, al control glucémico, a la presencia de complicaciones micro y macrovasculares, edad, ni al tratamiento con insulina, anti-diabéticos orales o con inhibidores del sistema renina angiotensina.

En el análisis multivariante la presencia de micro/macroalbuminuria se asoció negativamente con el sexo femenino (OR 0,344 IC 95% 0,122-0,970; p=0,05), la albúmina sérica (OR 0,212 IC 95% 0,049-0,916; p<0,05 y con el índice de masa corporal (OR 0,933 IC 95% 0,873-0,997; p<0,05).

Conclusiones: El 16,9% de los pacientes con ERCA asociada a DM se presentan con normoalbuminuria. Desde el punto de vista clínico se caracterizan por ser más frecuentemente mujeres con mayor IMC y mayor perímetro abdominal y desde el punto de vista analítico se caracterizan por presentar mayores niveles de albúmina sérica respecto a los pacientes con micro- o macroalbuminuria. No encontramos diferencias en el perfil clínico de la diabetes, control glucémico y tratamiento empleado.

Financiación: este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (IP 111880).

67 ¿SON LOS SUPLEMENTOS DE AMINOÁCIDOS RAMIFICADOS UN FACTOR DE RIESGO DE DIABETES? ENSAYO CLÍNICO EN INDIVIDUOS SANOS, DIABÉTICOS Y CON SÍNDROME METABÓLICO

E. CIVANTOS¹, O. ZHENYUKH², M. AGANZO³, R. DE NICOLÁS³, A. RUIZ², J. EGIDO¹, C. VAZQUEZ², S. MAS¹

¹NEFROLOGÍA, PATOLOGÍA VASCULAR Y DIABETES. IIS-FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ/CIBERDEM (MADRID), ²NEFROLOGÍA, PATOLOGÍA VASCULAR Y DIABETES. IIS-FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (MADRID), ³ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. IIS-FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (MADRID)

Introducción: Leucina, isoleucina and valina son aminoácidos esenciales e hidrofóbicos denominados aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) que tienen una cadena alifática. En algunas patologías y condiciones fisiológicas se encuentran incrementados en el plasma. Se ha visto por ejemplo, niveles elevados que predicen el desarrollo de la resistencia a insulina. Estos aminoácidos son utilizados por los deportistas como suplemento a dosis altas y durante un tiempo prolongado, por tanto se ha querido ver la incidencia que tendría su ingesta en una población de individuos sanos así como en sujetos diabéticos y con síndrome metabólico, a la vista de los resultados obtenidos previamente por nuestro grupo en células de sangre periférica de donantes sanos, en las que se producía un aumento de la respuesta pro-inflamatoria y se promovía el estrés oxidativo.

Material y Método: Se obtuvo sangre de individuos sanos, diabéticos y con síndrome metabólico y se procesó para obtener suero, plasma y las células de sangre periférica con el fin de extraer el RNA, proteínas y hacer estudios de producción de ROS. En este punto se les proporcionaron los BCAAs en pastillas que debían ser ingeridas a una dosis de 6g diarios en la proporción 4:1:1 (Leucina:Valina:Isoleucina), durante una semana. Después del tiempo transcurrido se les volvió a citar para una nueva extracción de sangre y se siguió el mismo procesamiento de la misma.

Resultados: Los primeros resultados comparan los individuos sanos entre el día 0 y el día 7. Los datos obtenidos en inflamación revelan un aumento de la expresión de IL6, TNF- α por RT-PCR y ELISA y de pp65 por Western blot después de una semana tomando BCAAs, así como activación de los genes CD40L e ICAM-1 en las PBMCs. También se ha observado un aumento de estrés oxidativo en los individuos en el día 7 con respecto al 0, midiendo la actividad NADPH, la producción de ROS a nivel mitocondrial, DHE y genes relacionados (Nrf2, pNrf2 y HO-1).

Conclusión: En base a los resultados preliminares, parece que una ingesta de aminoácidos ramificados, induce la respuesta pro-inflamatoria y la producción de radicales libres de oxígeno puesto que se activan las defensas antioxidantes. Desencadenar este tipo de respuestas, puede conllevar a largo plazo que se produzcan distintas patologías.

68 LOS INHIBIDORES DE SGLT-2 INDUCEN MEJORÍA DE LA FUNCIÓN RENAL EN ERC DIABÉTICA TRAS CORTO PERIODO DE TRATAMIENTO

M. MARQUES¹, L. MEDINA¹, L. GARCÍA¹, E. RUBIO¹, A. HUERTA¹, J. FERNÁNDEZ¹, P. LÓPEZ¹, J. PORTOLÉS¹

¹NEFROLOGÍA, H U PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDDA (MADRID)

El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:

*REDInREN RETIC 016/009/009 ISCIII

Los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) son fármacos antidiabéticos de reciente introducción parece asociarse con disminución de la albuminuria y mejoría en control de presión arterial (PA) pero existen pocos datos sobre el efecto en pacientes con enfermedad renal crónica diabética (ERCD) establecida.

El objetivo de este estudio fue analizar la evolución de la función renal en pacientes con ERCD tras la introducción de estos fármacos por mal control metabólico y/o albuminuria residual. Los resultados se compararon con la evolución de una coorte de pacientes con ERCD de características demográficas similares .

Se incluyeron 26 pacientes tratados con dapagliflocina 5 mg, (n 11, 46%) con canagliflocina 100 mg, y (n10, 38%) con empagliflocina 10 mg (n4, 15%), con un seguimiento medio de 8,4 meses. Al inicio del tratamiento 11,5% de los pacientes presentaban FGe >90 ml/min, 34,5% entre 60 y 90, 50% entre 30 y 60 y 3,8% < 30 ml/min.

Resultados: Observamos mejoría de los parámetros de función renal a 3 y 6 meses aunque sin lograr significación estadística , y disminución significativa de la albuminuria (ver tabla) Presentaron también disminución de PA aunque solo la disminución de PAS fue significativa(p 0,027) y disminución significativa de los niveles urico (Tabla). No observamos ningún efecto 2º atribuible la fármaco salvo intolerancia digestiva en un paciente, y sólo un paciente tuvo 1 evento CV. Comparado con la cohorte histórica, observamos menor caída de FGe en el grupo tratado a 6 meses y menor numero de eventos CV (p 0.5.)

Concluimos que el uso de ISGLT-2 en ERCD mejora los parámetros de función renal de forma cuasi-inmediata con disminución de las cifras de PA y de la uricemia con buen perfil de seguridad. Estudios posteriores habrán de evaluar si se mantienen estos resultados a largo plazo.

■ **Tabla.**

	basal	3m	6m	p
Cs mg/dl	1,28± 0,16	1,26± 0,19	1,15± 0,20	ns
MDRD ml/min	62,0±20	63,7±23,0	76,4±32,5	ns
cAC mg/g	534,3±1525,0	401,1±1088,3	342,1±357,5	0,01
PAS mmHg	135,5±13,6		129,8±6,8	0,03
PAD mmHg	77,7±10,4		72,8±8,4	ns
Úrico mG/dl	6,7±1,6	6,5±1,5	4,7±1,5	0,04

69 EDAD AVANZADA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA GRADOS 4-5 COMO FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DIABÉTICA RENAL AVANZADA

S. BERMEJO¹, CO. GARCÍA¹, E. RODRÍGUEZ¹, C. BARRIOS¹, S. OTERO², J. PASCUAL¹, MJ. SOLER¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA), ²NEFROLOGÍA. CONSORCI SANITARI DEL GARRAF (BARCELONA)

Introducción: La enfermedad diabética renal (EDR) es la primera causa de enfermedad renal crónica (ERC) avanzada. El bloqueo del sistema renina-angiotensina aldosterona (BSRAA) enlentece la progresión de la EDR. Las guías médicas recomiendan BSRAA en pacientes con EDR aunque existe controversia en la utilización en los pacientes con EDR avanzada. El objetivo del presente estudio es analizar el pronóstico renal y la mortalidad en esta población.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 200 pacientes con EDR en seguimiento en nuestro servicio. Se dividieron en tres grupos: no-BSRAA, BSRAA-inconstante y BSRAA-constante. Estudiamos características clínicas y analíticas: función renal (creatinina sérica, filtrado glomerular estimado (FGe)), ionograma y hemoglobina glicosilada. Se evaluó el FGe en la evolución temporal (basal, año y tres años). Estudiamos el pronóstico renal y supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier. Posteriormente, realizamos un análisis de regresión de Cox de riesgos proporcionales para la mortalidad.

Resultados: Los pacientes no-BSRAA presentaron en el momento basal peor función renal y edad más avanzada (p<0,05) en comparación con los pacientes que recibieron BSRAA. No observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al pronóstico renal en forma de inicio de tratamiento renal sustitutivo. La mortalidad en el análisis univariado fue mayor en pacientes que no recibieron BSRAA, de mayor edad y con FGe.

Conclusiones: La frecuencia de tratamiento con BSRAA es mayor en pacientes con FGe≥30ml/min/m². En el análisis univariado los pacientes no-BSRAA presentaron mayor mortalidad, demostrándose posteriormente mediante el análisis multivariado que estaba en relación con una edad avanzada y grados 4-5 de ERC.

■ **Tabla.** Análisis multivariado de regresión de Cox de riesgos proporcionales para mortalidad

	HR (95% IC)	p
Edad (años)	1,07 (1,01-1,13)	0,018
ERC grados 4-5 (FGe<30ml/min)	5,53 (2,11-14,54)	0,001
Antecedente retinopatía diabética(sí vs no)	1,46 (0,53-4,04)	0,466
Antecedentes vasculopatía diabética(sí vs no)	1,2 (0,27-5,45)	0,812
Antecedente ictus(sí vs no)	1,32 (0,17-10,53)	0,795
Antecedente cardiopatía isquémica(sí vs no)	1,9 (0,51-7,05)	0,337
Sexo (hombre vs mujer)	1,09 (0,50-2,44)	0,822
Tratamiento con BSRAA(sí vs no)	1,07 (0,60-1,90)	0,828

70 LIRAGLUTIDA Y LOS RESULTADOS RENALES EN DIABETES TIPO 2: RESULTADOS DEL ESTUDIO LEADER

JL. GÓRRIZ TERUEL¹, JL. PORTERO², JF. MANN³, KB. FRANDSEN³, G. DANIELS³, P. KRISTENSEN³, M. NAUCK³, S. NISSEN³, S. POCOCC³, N. POULTER³

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL DE LA FE (VALENCIA), ²DEPARTAMENTO MÉDICO. NOVO NORDISK PHARMA S.A (MADRID), ³NEPHROLOGY. FRIEDRICH ALEXANDER UNIV (ERLANGEN, ALEMANIA)

Introducción: Los efectos de liraglutida, un análogo del péptido similar al glucagón (GLP-1) de larga acción, sobre la situación renal en la diabetes tipo 2 son desconocidos. Un estudio controlado, randomizado y doble ciego fue realizado comparando liraglutida frente a placebo, ambos en combinación con tratamiento estándar, en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular.

Métodos: El ensayo, Efectos y Acción de Liraglutida en Diabetes: Evaluación de los resultados cardiovasculares (LEADER), fue iniciado en 2010 y se completó en 2015. Los episodios renales fueron un criterio de valoración secundario. El criterio de valoración renal primario compuesto estaba formado por la aparición por primera vez de macroalbuminuria persistente, la duplicación persistente de la creatinina en suero, la enfermedad renal en etapa terminal (ERET), o la muerte por enfermedad renal. Los datos de riesgo renal se obtuvieron mediante un análisis por intención de tratar en el tiempo hasta el episodio; teniendo en cuenta la competencia en el riesgo de muerte. Se analizaron la variación del filtrado glomerular estimado (FGe) y la pérdida de eFG mayor del -30%.

Resultados: Se aleatorizaron 9340 pacientes durante una media de 3,84 años de seguimiento. Existieron menos episodios renales primarios en pacientes tratados con liraglutida (268 de 4668) que con placebo (337 de 4672; HR= -0,787 [IC 95%:0,670; 0,924] p=0,003). La diferencia principal se obtuvo en la aparición por primera vez de macroalbuminuria persistente, que fue menor en pacientes tratados con liraglutida (161 de 4668) que con placebo (215 de 4672; HR=-0,74 [IC 95% 0,61;0,91] p=0,004). La duplicación de los niveles de creatinina en suero fue menos frecuente con liraglutida. El FGe disminuyó significativamente menos y el incremento de albuminuria fue menor con liraglutida que con placebo. La diferencia en el cambio de FGe fue debido exclusivamente al subgrupo con FGe basal <60 ml/min (n=2458). Los cambios en los niveles de albuminuria fueron independientes del estado basal del FGe o la albuminuria.

Conclusiones: En conclusión, liraglutida junto con la terapia estándar reduce la progresión de la nefropatía diabética.

Resúmenes

Diabetes

71 EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE ATRASENTAN EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA Y EL ECA2

M. RIERA OLIVA¹, L. ANGUIANO GÓMEZ², V. PALAU GONZÁLEZ¹, J. PASCUAL SANTOS², M.J. SOLER ROMEO²

¹NEFROLOGÍA. INSTITUTO HOSPITAL DEL MAR DE INVESTIGACIONES MÉDICAS (BARCELONA), ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA)

Introducción: El bloqueo específico del receptor de la endotelina A, atrasentan, reduce la albuminuria residual en nefropatía diabética. También se ha descrito la aparición de edema en pacientes con este tratamiento. Nos proponemos estudiar en ratones obesos diabéticos el efecto del atrasentan sobre la patología renal, el sistema renina angiotensina y aparición de edema.

Materia y métodos: En ratones macho obesos diabéticos db/db(DB) y sus controles(CONT) evaluamos el efecto de la administración de atrasentan(AS) a tres dosis distintas durante 16 semanas (10, 25 y 50mg/kg/día). Además, se estudió un grupo con insulina+10mg/kg/día, atrasentan. Se valoró peso, glicemia, presión arterial y bioimpedancia. Se estudió expresión de WT1 y AT1R por inmunohistoquímica en riñón. En suero y extracto de córtex renal se determinó actividad enzimática de ECA2.

Resultados: Los animales diabéticos mostraron mayor glicemia en todo el estudio(Tabla). Solo los grupos AS10+INS y AS50 presentaron reducción significativa de glicemia. El peso corporal de los animales diabéticos fue mayor que los controles. Atrasentan incrementó significativamente el peso en el grupo AS10+INS que se reflejó en un aumento del fluido extracelular medido por bioimpedancia. A nivel renal, la diabetes indujo pérdida de podocitos. Sólo el tratamiento de AS10 recuperó el número podocitario. La actividad de ECA2 circulante y renal aumentó en diabetes y los tratamientos con AS redujeron sus valores hacia niveles control. En histología para AT1R renal se observó cambio de expresión dosis dependiente en la que AS10 recuperó el perfil de expresión parecido al control no diabético.

Conclusiones: En el ratón obeso diabético(db/db), el tratamiento con atrasentan induce cambios en el líquido corporal cuando se combina con insulina. Los efectos protectores en riñón se observan en la dosis baja de tratamiento valorado por disminución de pérdida podocitaria. En el RAS, atrasentan modula ECA2 y el receptor de Angiotensina II (AT1R), sugiriendo modificaciones protectoras de la vía.

Tabla.

	Glicemia (mg/dL) 16 sem	Peso corporal (g) 16 sem	Peso Renal/PC 16 sem	Peso Cardiac/PC 16 sem	Fluido extracelular respecto agua corporal ECF/TBW (%)	Presión arterial sistólica (mmHg)	Podocitos por glomerulo (%)	Actividad sérica de ECA2 (RFU) µU/h	Actividad en córtex renal de ECA2 (RFU/mg/h)
CONT	178,67 ± 3,60	34,30 ± 0,38	11,51 ± 0,03	0,54 ± 0,02	38,92 ± 0,52	113,48 ± 1,39	29,95 ± 0,96	113,57 ± 7,86	579,40 ± 76,75
DB	547,82 ± 33,295*	42,88 ± 2,675*	11,05 ± 0,105*	0,32 ± 0,025*	42,53 ± 0,765*	97,51 ± 2,495	25,39 ± 0,865	144,08 ± 13,415	1126,86 ± 130,845
DB+AS10	552,25 ± 22,25*	47,25 ± 3,25	11,03 ± 0,05*	0,32 ± 0,01*	43,52 ± 0,83	99,33 ± 2,00	27,55 ± 1,00*	114,61 ± 7,34	816,81 ± 119,58
DB+AS25	579,92 ± 9,57*	45,59 ± 2,70	11,13 ± 0,08	0,36 ± 0,02	42,87 ± 0,93	98,35 ± 2,31	28,23 ± 1,10	101,52 ± 5,80*	837,21 ± 65,84*
DB+AS50	452,50 ± 32,12*	36,93 ± 4,03	11,30 ± 0,13	0,40 ± 0,04	42,46 ± 0,85	104,29 ± 3,35	29,16 ± 0,99	94,80 ± 2,51*	837,19 ± 184,78*
DB+INS10	566,33 ± 51,24*	55,11 ± 2,94*	10,84 ± 0,08	0,27 ± 0,02*	45,14 ± 0,81*	100,61 ± 2,11	32,60 ± 0,41	119,79 ± 11,55	1082,00 ± 155,27

Los valores están expresados como Media ± error. *p<0,05 vs CONT, **p<0,05 vs DB

72 PERFILES METABOLÓMICOS BASADOS EN 1H NMR REVELAN POTENCIALES BIOMARCADORES DE LA FUNCIÓN RENAL EN POBLACIONES DIABÉTICAS TIPO 2 Y NO DIABÉTICAS

S. OTERO¹, A. SIERRA OCHOA¹, G. VELIS¹, E. RODRÍGUEZ², M.J. SOLER¹, J. ZIERER³, C. MENNÉ³, J. FRANCH², J. PASCUAL¹, C. BARRIOS¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL DEL MAR, INSTITUT MAR D'INVESTIGACIONS MEDIQUES (BARCELONA), ²DEPARTMENT FOR TWIN RESEARCH. KING'S COLLEGE LONDON (LONDON), ³EAP RAVAL SUD. INSTITUT CATALÀ DE LA SALUT (BARCELONA)

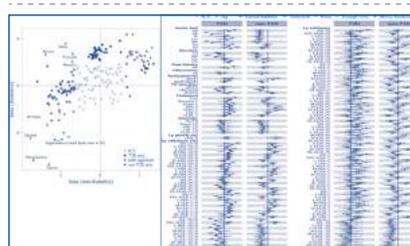
Introducción: Son conocidas las limitaciones de los marcadores usados actualmente para valorar el daño renal, sobretodo de forma precoz y específica. La nefropatía diabética (ND) es la principal etiología de ERC y la que confiere mayor riesgo cardiovascular. Nuestro objetivo fue la búsqueda de marcadores potencialmente asociados al daño microvascular en la diabetes, y en particular al daño renal.

Métodos: Estudiamos la asociación del filtrado glomerular estimado con 227 perfiles de metabolitos detectados mediante 1HNMR en 4 cohortes europeas independientes: Genodiab-Mar, TwinsUK, KORA y FinnYoung.

Dividimos los análisis por grupos; diabéticos tipo2 y no-diabéticos. Se consideraron significativos los resultados que tras meta-analizarse en población externa pasaban el umbral de significación del test de comparaciones múltiples.

Resultados: Se analizaron 926 diabéticos y 4838 no diabéticos. Se identificaron 168 metabolitos significativamente asociados con la función renal: 59 en diabéticos, 109 en no-diabéticos, con una superposición de 26 metabolitos. Las asociaciones fueron en gran medida concordantes (R2=0,60, figura), con algunas excepciones notables: Los aminoácidos glicina y fenilalanina y los metabolitos de la glicolisis, citrato y glicerol, se asociaron negativamente con el FGe en diabéticos y no diabéticos, mientras que alanina, valina y el pirúvico mostraron una asociación positiva en los diabéticos, pero negativa en los no-diabéticos. Los perfiles lipidómicos fueron bastante diferentes entre los grupos. Ningún perfil de lípidos clásico mostró una asociación significativa con la función renal, pero un análisis lipidómico más detallado reveló numerosas subclases de lipoproteínas asociadas a la función renal (Figura).

Figura.



Conclusiones: Este es el estudio de mayor tamaño realizado hasta la fecha. Nuestros resultados ofrecen una visión de los perfiles de metabolómica en las poblaciones diabéticas y no-diabéticas. Algunos de ellos podrían constituir herramientas diagnósticas precoces cuando se complete su validación prospectiva. Discutiremos las características, el mecanismo y las consecuencias potenciales con respecto a la ND.

73 REGISTRO MULTICÉNTRICO DE ADULTOS CON DIABETES TIPO 2. COHORTE GENODIAB-MAR

S. OTERO¹, A. SIERRA¹, G. VELIS¹, G. LAURADÓ², J. FRANCH³, A. FAURA³, E. RODRÍGUEZ¹, M.J. SOLER¹, J. PASCUAL¹, C. BARRIOS¹

¹NEFROLOGÍA. INSTITUT MAR D'INVESTIGACIONS MEDIQUES (BARCELONA), ²ENDOCRINOLOGÍA. INSTITUT MAR D'INVESTIGACIONS MEDIQUES (BARCELONA), ³EAP RAVAL SUD. INSTITUT CATALÀ DE LA SALUT, RED GEDAPS, IDIAP (BARCELONA)

Introducción: En las complicaciones asociadas a la diabetes tipo 2 (DT2) están implicadas numerosas vías fisiopatológicas que merecen un abordaje holístico y el esfuerzo multicéntrico para la creación de cohortes amplias que dispongan de muestras biológicas. La cohorte Genodiab-Mar es un registro de adultos con DT2 creado para investigar las complicaciones microvasculares de la DT2.

Métodos: En colaboración con 6 centros de atención primaria de nuestra área de salud (Litoral-Mar de Barcelona) se reclutaron 677 pacientes entre 2012-2015. Se incluyeron individuos mayores de 45 años, con historia de DT2 de más de 10 años que realizaran tratamiento anti-diabético. El registro cuenta con seroteca y sangre total para genotipado de todos los participantes y 100 muestras urinarias en biobanco. Se trata de un registro activo con seguimiento longitudinal clínico y analítico con dos visitas para obtención de biobanco, basal y al final del seguimiento a los 5 años.

Resultados: Se ha realizado visita basal con obtención de 40 variables clínicas y analíticas con datos antropométricos, presión arterial, estudio oftalmológico, consumo de tóxicos, antecedentes familiares y patológicos relacionados con enfermedad cardiovascular y tipos de tratamientos. Variables analíticas con bioquímica, perfil lipídico, control metabólico, hemograma y estudio urinario. La tabla muestra una representación de las principales características basales de la cohorte. Además, se han determinado 227 perfiles de metabolitos mediante 1HNMR y

76 perfiles de glicosilación de la IgG mediante UPLC en 655 individuos y niveles séricos de Galectina3 mediante ELISA en un subgrupo de 369.

Conclusiones: Nuestra cohorte se presenta como una excelente plataforma de trabajo para estudios colaborativos, tanto dentro del ámbito de la REDinREN, como otros grupos nacionales e internacionales, destinados a mejorar nuestro conocimiento de las vías implicadas en las complicaciones asociadas a la DT2 y la búsqueda de nuevos biomarcadores.

Tabla.

Grupos ERC	3-8	8	24	5
N	390	303	27	52
Edad (años)	66,3(8,3)	73,3(8,8)	75,2(8,5)	68(9,0)
Tiempo de DM (años)	14,6(7,7)	17,7(8,8)	19,4(9,4)	15,7(8,8)
Sexo (Hombres/Mujeres) %	62,7/38,3	61,5/38,5	56,3/43,6	62,0/38,0
IMC (kg/m²)	30,2(5,0)	30,8(5,1)	30,2(4,8)	28,8(6,8)
Tabaco (% fumadores/activos)	23,3	16,3	2,8	6
HTA (%)	83,8	97,9	95,7	100
Hipertensión (% IECAs/ARA2)	75,1	84,3	54,8	40
Complicaciones CV (%)	12,8	23,7	35,7	28,0
Cardio. isquémica	8,4	11,3	12,8	10,0
AVIC	14,3	24,7	27,1	24,0
Cardiopatía hipertensiva				
Neuropatía Diabética (%)	16,3	27,1	35,2	64,0
Hipoglucemias (relativas, %)	67,4	77,8	85,1	74,0
Tratamiento diabético				
Sero A1C6 (%) / Insulina (U)	59,7(40,2)	42,2(57,7)	22,5(77,4)	8,5(93,4)
FGe (eAG) (mmol/L/7.0mm2)	32,0 (10,8-94,5)	43,8(17,0-50,2)	23,5(19,4-26,2)	30,0(4)
Proteínas (mg/g)	30,3 (1,08-306,9)	89,5(2,2-2,00)	52(0,3-77)	143(5,4-278,9)
Hb glicosilada (%)	7,4(1,2)	7,5(1,3)	7,6(1,3)	7,1(1,0)
Colectora T (mg/dL)	177,5(46,4)	167,8(34,0)	168,0(42,3)	146,2(20,3)
Colectora HDL (mg/dL)	101,4(1,5)	93(2,8)	97,1(16,4)	77,2(11,7)
Colectora HDL (mg/dL)	47,9(13,7)	46,5(13,6)	46,4(14,5)	46,5(15,0)
Triglicéridos (mg/dL)	146,1(70,5)	144,4(91,1)	133,8(73,5)	146,7(93,4)
K ₂ Osmo (mg/dL)	6,5(1,3)	6,7(1,4)	7,0(1,6)	6,2(1,7)
Uremolitos (mg/dL)	13,2(1,4)	13,5(1,4)	13,4(1,3)	13,2(1,3)

74 EOSINÓFILOS EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA. ¿ALGO MÁS QUE NEFRITIS TUBULO-LOINTERSTICIAL ALÉRGICA?

M. LÓPEZ MARTÍNEZ¹, M. NAVARRO DÍAZ¹, R. POSADA², H. MARCO¹, J. BONET¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL (BADALONA), ²ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL (BADALONA)

El proceso inflamatorio constituye una característica constante en el inicio de la fisiopatología de la nefropatía diabética (ND). La clasificación histológica estándar para la ND (publicada en2010), hace referencia a la inflamación intersticial y a la IFTA, además de haberse demostrado en varios estudios que ambos se tratan de factores pronósticos independientes. Diversos estudios realizados en los últimos años colocan a los eosinófilos en el punto de mira, principalmente como FR en la cardiopatía isquémica, arterioesclerosis y enfermedad renal por diabetes.

En 2009, un estudio demostró una asociación significativa entre la eosinofilia en pacientes con diabetes tipo 2 con el grado de albuminuria. En 2015 un estudio demostró un mayor proporción de agregados eosinofílicos intersticiales (IEA) en pacientes con ND vs. Otras nefropatías, estando además asociados a la severidad de la fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA), descartando la NTI como diagnóstico.

En nuestro estudio, hemos recogido a 35 pacientes con diagnóstico de ND por biopsia renal entre 2010-2016, de los cuales 13 presentaban IEA vs. 31 pacientes con otras nefropatías primarias (cambios mínimos, segmentaria y focal, membranosa, postinfecciosa, IgA), de los cuales tan sólo dos presentaban IEA. Aunque no conseguimos demostrar una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes diabético con IEA y la albuminuria o empeoramiento al año de función renal, sí se observa claramente una asociación entre el IEA y ND, que no existe con otras nefropatías. Pese a que, como hemos dicho, existe una clasificación histológica estándar para la ND, ésta no contempla a los eosinófilos como parte de la imagen histológica típica.

Consideramos que se debería plantear el incluirlos en la definición de la nefropatía diabética, pues parecen claramente asociados a su fisiopatología.

75 ACIDOSIS LÁCTICA ASOCIADA A METFORMINA.FACTORES DE RIESGO. EXPERIENCIA DURANTE UN AÑO EN UN CENTRO DE REFERENCIA EN LA PROVINCIA DE CIUDAD REAL

A. CARREÑO¹, V. MORALES², LG. PICCONE¹, M. SÁNCHEZ³, JL. RIVAS³, M. DOUZE¹, A. AMBRÓS⁴, L. RINCÓN⁴, I. PÉREZ⁴, C. VOZMEDIANO⁴

¹NEFROLOGÍA. HGUCR (CIUDAD REAL), ²ANÁLISIS CLÍNICOS. HGUCR (CIUDAD REAL), ³M.INTERNA. LA MANCHACENTRO (CIUDAD REAL), ⁴MEDICINA INTENSIVA. HGUCR (CIUDAD REAL)

Introducción: La acidosis láctica asociada a metformina(ALAM) es una complicación rara, pero grave con una letalidad de un 25%, que requiere hemodiálisis y soporte vital avanzado. La controversia sobre la contribución real de metformina se debe a la coincidencia de otras causas de hipoperfusión y a la no disponibilidad de niveles de rutina, lo que impide evaluar positivamente su contribución al cuadro.

Material y método: Se han seleccionado en 2015, pacientes con diagnóstico de DM2, en tratamiento con metformina en los que se han determinado niveles del fármaco por la presencia de acidosis láctica, o por la presencia de ERC o insuficiencia renal aguda, procedentes del Sº de Urgencias(SU) o de la consulta de nefrología. La determinación se ha realizado en un laboratorio de referencia. Se han considerado niveles tóxicos por encima de 5 mcg/mL, y rango terapéutico entre 1-2 mcg/mL. Se recogen datosclínicos, de tratamiento y evolutivos.

Resultados: 30 pacientes, con una edad media: 74,8 años, SD: 8,2 (R: 60-92). 17/30(56,7%) mujeres. DM2 con un tiempo de evolución:13,7 años,SD: 8,7(R:2-30). Las dosis medias de metformina: 1643 mg/día, SD: 498, (R:850-2550), Cr plasmática basal:1,5 mg SD:0,6 (R:0,6-37). 13 pacientes(43%), procedían del SU y 17 de consulta, en todos aquellos en los que se ha identificado un deterioro de la función renal, estaban presentes AINE(13%) gastroenteritis(GEA) (23%), o infección(3,3%). En el resto,no existía una causa identificable. La Cr plasmática de los pacientes atendidos en SU ha sido superior a la de los de consulta:5,8 mg/dl, vs 1,62 mg/dl. La acidosis metabólica, al igual que la metformina sérica han sido superiores en SU frente a las de consultas Ph 7,2 vs 7,31, CO3H:13,7 vs 27,2, lactato:49,4 vs 21,9, metformina:19,3, vs 2,8.

Globalmente han precisado diálisis 7/30(23,3%) pacientes. Han fallecido 3/30(10%). Coexistía inestabilidad hemodinámica en 5/30(16,7%). Si seleccionamos el grupo procedente de SU, han precisado diálisis 8/13(>60%) y han fallecido 3/13 (23,3%). Los niveles de metformina son significativamente mayores sin poder definir un punto de corte. Los niveles de metformina se correlacionan positivamente con lactato y negativamente con bicarbonato y Ph (0,002, +0,8, 0,000, -0,85 y 0,006 , -0,74 respectivamente) en el grupo SU, como globalmente.

Conclusiones: En nuestra experiencia, la ALAM es una complicación grave(porcentaje de mortalidad cercano al 25%), pero no infrecuente. Existe una relación con factores desencadenantes como la GEA o los AINE, que desencadenaría un deterioro de la función renal agudo, provocando la toxicidad por el fármaco por acumulación. Se hace necesario un registro nacional para evaluar rigurosamente esta complicación y para ello sin duda es imprescindible contar con la determinación de los niveles en sangre.