

1 EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES SGLT2 INDUCE UN INCREMENTO DE LOS NIVELES DE KLOTHO

JF. NAVARRO GONZÁLEZ¹, E. MARTÍN NÚÑEZ², CM. FERRI³, J. DONATE CORREA⁴, N. PÉREZ DELGADO⁵, C. HERNÁNDEZ CARBALLO⁶, C. PRIETO MORIN⁷, E. ONTORIA AGUILERA⁸, F. SÁNCHEZ QUINTANA⁹, C. MORA FERNÁNDEZ¹⁰

NEFROLOGÍA/UNIDAD INVESTIGACIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CADELARIA (HUNSC) (SANTA CRUZ DE TENERIFE), UNIDAD INVESTIGACIÓN. HUNSC (SANTA CRUZ DE TENERIFE), ANÁLISIS CLÍNICOS. HUNSC (SANTA CRUZ DE TENERIFE), MEDICINA INTERNA. HUNSC (SANTA CRUZ DE TENERIFE)
Klotho fue descrito como un gen anti-envejecimiento cuyo producto funcional es una proteína transmembrana expresada de forma predominante a nivel de las células tubulares renales. Como consecuencia del corte proteolítico del dominio extracelular de dicha proteína se genera una forma soluble de Klotho que es posible determinar en sangre y orina. Los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa tipo 2 (iSGLT2) son una nueva familia de fármacos antidiabéticos con propiedades protectoras a nivel del compartimento túbulo-intersticial renal. El presente estudio se ha diseñado como una prueba de concepto para analizar si el tratamiento con iSGLT2 se asocia a cambios en la concentración de Klotho. Se incluyeron en el estudio 15 pacientes (6 mujeres y 9 hombres, edad media 61±5 años) con diabetes mellitus (DM) y ERC G2-A2, todos recibiendo metformina, que iniciaron tratamiento con iSGLT2. Se incluyeron como grupo control 10 pacientes apareados por edad, sexo y estadio de ERC, que recibieron sulfonilureas o inhibidores DPP4. Se midieron las concentraciones séricas y urinarias de Klotho y de factor de necrosis tumoral-alfa (TNFα) mediante ELISA. Después de 4 meses de seguimiento se observó una mejora en el control metabólico similar en ambos grupos, que también exhibieron una reducción en la excreción urinaria de albúmina. Sin embargo, sólo en los pacientes tratados con iSGLT2 se observó una reducción en la excreción urinaria de TNFα y un aumento en los niveles de Klotho (Tablas 1 y 2), observándose una relación inversa y significativa entre ambos parámetros (r=-0.61, p<0.05).

Tabla 1. Evolución de las variables bioquímicas durante el estudio.

	Grupo iSGLT2		Grupo control	
	Basal	Final	Basal	Final
HbA1c (%)	7.94±0.32	7.14±0.26	7.81±0.31	7.17±0.33
FGe (ml/min)	78.8±6.6	74.5±7*	78.3±7.8	78.1±7.6
EUA (mg/24h)	155 (98-196)	118 (71-140)*	126 (98-147)	119 (92-141)*
Klotho orina (ng/g)	52 (45-60)	79 (64-80)*	49 (35-57)	50 (36-55)
TNFα orina (pg/ml)	18 (15-21)	11 (9-17)*	17 (14-19)	17 (15-19)

FGe: filtrado glomerular estimado; EUA: excreción urinaria de albúmina; TNFα: factor de necrosis tumoral-alfa. *p<0.001, #p<0.05, #p<0.01 intragrupo vs Basal.

Tabla 2. Cambio medio porcentual de las diferentes variables bioquímicas al final del estudio respecto al momento basal.

	Grupo iSGLT2	Grupo control
Hemoglobina glicosilada*	-0.83%	-0.64%
Filtrado glomerular estimado\$	-5.48%	-0.26%
Excreción urinaria de albúmina\$	-23.6%	-5.2%
Concentración urinaria de Klotho†	45.8%	2%
Excreción urinaria de TNFα†	-19.1%	6.1%

TNFα: factor de necrosis tumoral alfa. *p<0.001, #p<0.0001, #p<0.01 intergrupos.

Interesantemente, no se observó ninguna correlación entre los niveles séricos de TNFα y Klotho con sus concentraciones urinarias, sugiriendo el origen renal de los cambios en estas moléculas. En conclusión, los potenciales efectos protectores de los iSGLT2 a nivel túbulo-intersticial pueden conducir a una modulación del fenómeno inflamatorio que se asocia a un aumento en la producción renal de Klotho.W

2 PEOR PRONÓSTICO RENAL Y VITAL EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS AFECTOS DE NEFROPATÍA DIABÉTICA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL BIODIAB-GLOSEN-GEENDIAB

S. BERMEO^{1,2}, E. GONZÁLEZ³, K. LÓPEZ-REVUELTA⁴, M. IBERNON⁵, D. LÓPEZ⁶, A. MARTÍN-GÓMEZ⁷, R. GARCÍA-OSUNA⁸, T. LINARES⁹, M. DIAZ¹⁰, N. MARTÍN¹¹, X. BARROS¹², H. MARCO¹³, M.I. NAVARRO¹⁴, N. ESPARZA¹⁵, S. ELIAS¹⁶, A. COLOMA¹⁷, N. ROBERTO ROBLES¹⁸, I. LAGRAZ¹⁹, E. POCH²⁰, L. RODAS²¹, V. LOZANO²², E. HERNÁNDEZ²³, M.I. MARTÍNEZ²⁴, R. IONELA STANESCU²⁵, J. PELAYO MOIRÓN²⁶, N. GARCÍA²⁷, F. CALERO²⁸, J. BONET²⁹, J.M. GALCERAN³⁰, F. LIANO³¹, J. PASCUAL³², M. PRAGA³³, X. FULLADOSA³⁴, M. JOSÉ SOLER³⁵

(1) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL DEL MAR, BARCELONA, (2) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, FUNDACIÓN ALTHAIA, MANRESA, (3) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL 12 DE OCTUBRE, MADRID, (4) UNIDAD DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN, MADRID, (5) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL MOISÉS BROGGI, BARCELONA, (6) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, CLÍNICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA, PAMPLONA, (7) UNIDAD DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL DE PONIENTE, ALMERÍA, (8) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL DE PALAMOS, GIRONA, (9) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN, MADRID, (10) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, FUNDACIÓN PUIGVERT, BARCELONA, (11) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO JOSEP TRUETA, GIRONA, (12) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL GERMANSTRAS I PUJOL, BADALONA, (13) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA, LAS PALMAS DE GRAN CANARIA, (14) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL, MADRID, (15) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL SAN PEDRO, LOGROÑO, (16) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL INFANTA CRISTINA, BADAJOZ, (17) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL VALL D'HEBRON, BARCELONA, (18) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL CLÍNICA, BARCELONA, (19) SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL DE BELLVITGE, HOSPITAL DE LLOBREGAT, GLOSEN, GEENDIAB.

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. La supervivencia renal y del paciente diferenciando la afectación por nefropatía diabética (ND) o nefropatía no-diabética (NND) se desconoce.

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 18 centros incluyendo 832 pacientes, se revisaron datos clínicos, analíticos y la supervivencia renal (necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS)) y la supervivencia del paciente.

Resultados: La cohorte de 832 pacientes incluye 621 hombres (74,6%), edad media de 61,7 ± 12,8 años, creatinina sérica media 2,8 ± 2,2mg/dl y proteinuria de 2,7 (1,2-5,4) gr/24h. El tiempo de evolución de la DM fue de 10,8 ± 8,6 años. El 26,6% (n=221) presentaban retinopatía diabética, 18,8% (n=156) vasculopatía periférica y 17,7% (n=147) cardiopatía isquémica. 577 pacientes (69,4%) tratamiento con bloqueadores del SRAA. En la biopsia renal, 39,5% (n=329) presentaban ND, 49,6% (n=413) NND y 10,8% (n=90) ND+NND. La NND más frecuente fue nefroangioesclerosis (n=87, 9,3%), nefropatía IgA (n=44, 4,7%), nefropatía membranosa (n=43, 4,6%) y nefritis intersticial aguda (n=40, 4,3%). Necesitaron tratamiento sustitutivo renal un 38,6% (n=321); 51,4% afectos de ND, 35,8% afectos de NND y el 12,8% afectos de ND y NND. La mortalidad global de los pacientes estudiados fue del 21,6% (n=180); de los cuales 46,1% con ND, 40,6% con NND y 13,3% con ND y NND. El análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier observamos que los pacientes afectos de ND o ND+NND presentaron peor pronóstico renal que los afectos de NND (p<0,001) y mayor mortalidad (p=0,029). En el análisis multivariado de Cox, ajustando por sexo, edad, creatinina entre otros se confirma como factor de riesgo independiente de TRS edad (HR 1,019; 1,099-1,029, p<0,001), mayor nivel de creatinina (HR 1,265; 1,216-1,316, p<0,001), mayor proteinuria (HR 1,062; 1,036-1,089, p<0,001) y la nefropatía diabética (HR 2,074; 1,594-2,698, p<0,001). En cuanto a la mortalidad, la edad (HR 1,038; 1,022-1,055, p<0,001), la presencia de vasculopatía periférica (HR 1,58; 1,07-2,331, p=0,021), mayor nivel de creatinina (HR 1,102; 1,030-1,178, p=0,005) y la afectación en la biopsia renal de ND (HR 1,579; 1,122-2,223, p=0,009).

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

3 DICKKOPF-3 (DKK3) EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA ESTABLECIDA: UN FACTOR PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA RENAL

B. SÁNCHEZ ÁLAMO¹, CM. CATES CORONA¹, FJ. GARCÍA IÑIGO², P. DOMÍNGUEZ TORRES¹, A. SHAKABA FERNÁNDEZ¹, AM. TATO¹, E. GRUSS VERGARA¹, J. OCAÑA VILLEGAS¹, E. GALLEGO VALCARCE¹, GM. FERNÁNDEZ JUÁREZ¹

NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN (ALCORCÓN/MADRID), LABORATORIO. HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN (ALCORCÓN/MADRID)

Introducción: Recientemente se ha identificado la proteína Dickkopf 3 (DKK-3) como una glicoproteína inducida por estrés, que es secretada por las células del epitelio tubular e induce fibrosis tubulointersticial. Nuestro objetivo en este estudio ha sido determinar si la medición de DKK3 urinario normalizado por Creatinina urinaria, puede ser considerado un biomarcador diagnóstico no invasivo, para predecir la evolución de la nefropatía diabética establecida. **Material y métodos:** Hemos medido el uDKK3 en 59 pacientes incluidos en el estudio multicéntrico randomizado PRONEDI. El objetivo primario compuesto se definió como aumento >50% de la Creatinina sérica basal, ERECT o muerte. Definimos objetivo renal como aumento >50% de la Creatinina sérica basal o ERECT. **Resultados:** Clasificamos a los pacientes en terciles dependiendo de los niveles basales de uDKK3. Niveles elevados (T3) se asociaron con una mayor creatinina sérica y una proteinuria más elevada (Tabla), y durante el seguimiento se asociaron con un mayor y más rápido descenso de FGe. Tras un seguimiento medio de 32 meses, 13 pacientes (68,4%) del T3 alcanzaron el objetivo primario, 3 pacientes (15%) del T1 y 4 (20%) del T2 (p=0,005). El área bajo la curva dependiente del tiempo mostró que la capacidad predictiva del uDKK3 para el objetivo primario era de 0,788 al tercer año de seguimiento. Niveles de 6488 pg/mg de uDKK3 tuvieron una sensibilidad del 76% y una especificidad del 78% para predecir el objetivo primario. En la regresión de Cox los niveles elevados de uDKK3 se asociaron significativamente con el objetivo primario (HR:2,497; IC95%:1,320-4,725; p=0,005) y con el renal (HR:2,239; IC95%:1,173-4,273, p=0,015). El efecto no se modificó tras ajustar por edad, peso, proteinuria o tratamiento. **Conclusión:** Los niveles elevados de uDKK3 sirven para identificar a los pacientes con nefropatía diabética establecida con riesgo de rápido deterioro de la función renal. El uDKK3 podría ser considerado como un biomarcador en la progresión de la ERC y puede ser útil para ajustar y guiar el tratamiento.

Tabla.

	Tercil 1 (n=19)	Tercil 2 (n=20)	Tercil 3 (n=20)	p
Edad (años)	60,8±6,6	60,8±6,3	72,7±6,5	0,30
Sexo (hombres/femenos)	33/6	30/10	38/22	0,135
Diabetes mellitus (años)	14 (70%)	16 (80%)	15 (75%)	0,719
Proteinuria (mg/24h)	98,0±27,5	105,1±16,5	90,3±18,3	0,386
uDKK3 (pg/mg creatinina)	1.314±5,3	1.546±5,3	3.718±6,4	0,008
uDKK3 (pg/mg creatinina)	50,8±16,1	47,9±13,9	40,7±13,9	0,062
uDKK3 (pg/mg creatinina)	18,6±6,9	18,9±6,9	18,6±6,1	0,99
uDKK3 (pg/mg creatinina)	7,3±2,3	7,0±2,3	7,0±2,3	0,514
uDKK3 (pg/mg creatinina)	1,01,8±4,9	1,74,7±9,9	3,81,3±4,9	0,041
uDKK3 (pg/mg creatinina)	0,50,0±0,7	0,75,0±0,2	0,69,0±0,6	0,017
Proteinuria (mg/24h)	0,93±0,7	1,00±0,5	2,04±0,4	0,009
uDKK3 (pg/mg creatinina)	1,1±0,8	1,1±0,1	4,0±0,7	0,0006
uDKK3 (pg/mg creatinina)	1,4±0,6	1,4±0,6	3,7±0,6	0,149
uDKK3 (pg/mg creatinina)	1,4±0,5	1,7±0,5	2,2±0,6	0,005
uDKK3 (pg/mg creatinina)	1,5±0,7	1,8±0,5	2,4±0,5	0,006
uDKK3 (pg/mg creatinina)	1,4±0,7	2,0±0,6	2,4±0,3	0,015
uDKK3 (pg/mg creatinina)	1,7±0,9	1,9±0,6	2,3±0,7	0,053
uDKK3 (pg/mg creatinina)	1,8±0,6	1,1±0,7	3,8±0,4	0,004
uDKK3 (pg/mg creatinina)	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,1	0,189
uDKK3 (pg/mg creatinina)	2,1±0,8	1,1±1,1	3,6±2,7	0,001
uDKK3 (pg/mg creatinina)	1,3±1,3	0,9±0,4	3,8±2,7	0,055
uDKK3 (pg/mg creatinina)	1,1±0,6	1,1±0,6	1,9±0,6	0,006
uDKK3 (pg/mg creatinina)	1,1±0,6	1,1±0,6	1,1±0,6	0,005
uDKK3 (pg/mg creatinina)	1,1±0,6	2,1±0,6	3,1±1,1	0,005
uDKK3 (pg/mg creatinina)	0%	0%	3,1±1,1	0,025

del tiempo mostró que la capacidad predictiva del uDKK3 para el objetivo primario era de 0,788 al tercer año de seguimiento. Niveles de 6488 pg/mg de uDKK3 tuvieron una sensibilidad del 76% y una especificidad del 78% para predecir el objetivo primario. En la regresión de Cox los niveles elevados de uDKK3 se asociaron significativamente con el objetivo primario (HR:2,497; IC95%:1,320-4,725; p=0,005) y con el renal (HR:2,239; IC95%:1,173-4,273, p=0,015). El efecto no se modificó tras ajustar por edad, peso, proteinuria o tratamiento. **Conclusión:** Los niveles elevados de uDKK3 sirven para identificar a los pacientes con nefropatía diabética establecida con riesgo de rápido deterioro de la función renal. El uDKK3 podría ser considerado como un biomarcador en la progresión de la ERC y puede ser útil para ajustar y guiar el tratamiento.

4 LOS NIVELES DE FGF23 Y DE KLOTHO SE ASOCIAN DE MANERA INDEPENDIENTE CON LA PRESENCIA DEL SÍNDROME DE PIE DIABÉTICO.

J. DONATE CORREA¹, E. MARTÍN NÚÑEZ², C. FERRI³, A. LÓPEZ CASTILLO⁴, A. DELGADO MOLINOS⁵, M. ARÉVALO GONZÁLEZ⁶, V. CASTRO LÓPEZ-TARRUELA⁷, N. PÉREZ DELGADO⁸, C. MORA FERNÁNDEZ⁹, JF. NAVARRO GONZÁLEZ¹⁰

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CADELARIA (SANTA CRUZ DE TENERIFE / ESPAÑA), SERVICIO DE CIRUGÍA VASCULAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CADELARIA (SANTA CRUZ DE TENERIFE / ESPAÑA), DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA HUMANA E HISTOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE SALAMANCA. (SALAMANCA / ESPAÑA), SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CADELARIA (SANTA CRUZ DE TENERIFE / ESPAÑA), SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CADELARIA (SANTA CRUZ DE TENERIFE / ESPAÑA), UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CADELARIA (SANTA CRUZ DE TENERIFE / ESPAÑA)

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) y síndrome de pie diabético (SPD) son complicaciones de elevada prevalencia en pacientes con diabetes. Varios estudios clínicos relacionan las alteraciones del sistema del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) 23 y la proteína Klotho con la fisiopatología del daño vascular. Este estudio supone una prueba de concepto para determinar si existe una alteración de los niveles de FGF23 y de Klotho en los pacientes con SPD.

Material y Método: Se incluyeron 69 pacientes: 20 con amputación de miembros inferiores por SPD, 37 con diabetes y sin SPD, y 12 donantes de órganos cadavéricos sin diabetes. De todos se obtuvo una muestra de sangre y un fragmento de tejido vascular. Los niveles séricos de FGF23, Klotho y de marcadores de inflamación se determinaron mediante ELISA. Los niveles de expresión génica y de proteína en el tejido vascular se determinaron mediante PCR cuantitativa a tiempo real e inmunohistoquímica, respectivamente.

Resultados: No hubo diferencias demográficas ni de morbilidad entre el grupo con SPD y el resto de pacientes. Tampoco hubo diferencias en los niveles de parámetros bioquímicos generales. El filtrado glomerular estimado fue de 77±25 ml/min, y la excreción urinaria de albúmina inferior a 1 g/día, sin diferencia entre los grupos. Sin embargo, observamos que los niveles séricos de Klotho fueron significativamente menores y los de FGF23 significativamente mayores en los pacientes con SPD (P<0,01). De igual modo, la inmunoreactividad y la expresión génica de Klotho estaban disminuidos en los pacientes con SPD (P<0,01). Los niveles de Klotho soluble se relacionaron de forma inversa con los de proteína C reactiva (r=-0,30; P<0,05). La inmunohistoquímica del tejido vascular también mostró que Klotho e interleucina (IL) 6 estaban inversamente relacionados (r=-0,29; P<0,04). De forma similar, los niveles de expresión génica de Kl y de IL6 también se asociaron de forma inversa (r=-0,31; P<0,05). Finalmente, el análisis de regresión logística mostró que mayores niveles de Klotho sérico, así como de expresión vascular de esta proteína, se asociaron con un menor riesgo de presentar SPD, mientras que por el contrario, los altos niveles séricos de FGF23 se asociaron con un mayor riesgo de presentar esta complicación.

Conclusiones: Las alteraciones del sistema FGF23/Klotho parecen estar asociadas con el desarrollo y/o progresión del SPD, lo que señala la existencia de un nuevo mecanismo fisiopatológico involucrado en la patogenia y fisiopatología de esta complicación.

Resúmenes

Diabetes

5 INFLUENCIA DE PRESENCIA DE HIGADO GRASO EN LA FUNCIÓN RENAL Y PROTEINURIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.

J. SANDINO PÉREZ¹, L. AUBERT GIRBAL¹, T. BADA BOSCH¹, H. TRUJILLO CUELLAR¹, M. FERNÁNDEZ VIDAL¹, E. CANLLAVI FIEL¹, R. BERZAL RICO¹, A. FRÍAS GONZANLEZ¹, M. PRAGA TERENCE¹, E. MORALES RUIZ¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE (MADRID)

Introducción: La nefropatía diabética (ND) es una de las causas principales de enfermedad renal crónica (ERC). Existe poca información sobre la influencia de la presencia de hígado graso no alcohólico (HGNH) sobre la función renal en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Objetivos: Comparar el efecto sobre la función renal y proteinuria en los pacientes con DM2 según la presencia de HGNH

Materiales y Métodos: Estudio retrospectivo y observacional de pacientes con DM2, < 70 años y filtrado glomerular (FG) > 30 ml/min/1,73 m². Se realizó ecografía abdominal en busca de datos compatibles con hígado graso, calificándose en función de la presencia de HGNH. Se analizaron diferentes variables clínicas y analíticas a lo largo del seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 59 pacientes (68% varones, 32% mujeres) con edad media de 56,5 años. La mediana de tiempo de evolución de DM2 fue de 67,66 meses. El 93,2% recibían tratamiento con bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona (BSRAA). Al comparar el grupo con (grupo 1, n=28) y sin (grupo 2, n=31) HGNH al inicio del estudio, no hubo diferencias en tiempo de evolución de diabetes (grupo 1 90,6 62,2 vs grupo 2 82,2 87,7) FG (grupo 1 85,1 44,7 ml/min vs grupo 2 71,3 32,1 ml/min), proteinuria en 24h (2,3 2,7 vs 1,4 1,0) y hemoglobina glicada (7,0 1,6 vs 7,0 1,3), existiendo diferencias en IMC (grupo 1 32,74,9 vs grupo 2 29,75,3; p=0,03) Después de un tiempo de seguimiento medio de 74 meses, hubo diferencias respecto a pérdida de FG entre ambos grupos (grupo 1 5,8 ml/min/año vs grupo 2 2,5 ml/min/año; p=0,08) Se objetivó un incremento de incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) del 32% (grupo 1) vs 10% (grupo 2). No hubo diferencias de incremento de proteinuria, inicio de tratamiento renal sustitutivo (TRS) ni mortalidad por cualquier causa.

Conclusiones: El HGNH en pacientes con DM2 se asoció a un mayor deterioro de la función renal. Por tanto, se debería tener en cuenta este factor en los pacientes con ND para optimizar su tratamiento

6 DISOCIACION ENTRE HALLAZGOS HISTOLÓGICOS Y CLÍNICOS EN NECROPSIAS DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON Y SIN NEFROPATÍA

E. GIMÉNEZ-CIVERA¹, L. TERRADEZ¹, A. MOSCARDÓ², V. ESCUDERO-SAIZ¹, I. SANCHIS¹, E. PEREZ-BERNAT¹, I. TORREGROSA¹, P. TOMAS¹, M.J. PUCHADES¹, J.L. GÓRRIZ¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO (VALENCIA), ²ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO (VALENCIA)

Introducción: Son muy escasos los estudios que hayan analizado las lesiones precoces de la nefropatía diabética en pacientes que no presentan clínica de esta afectación, ya que la indicación de biopsia renal se suele realizar en pacientes con afectación renal significativa. **Objetivo:** Analizar las lesiones histológicas renales en necropsias de diabéticos con o sin nefropatía, y analizar su correlación según presencia o no de albuminuria, y compararlo con un grupo de controles no diabéticos. **Materiales y métodos:** Se ha analizado material procedente de 21 necropsias de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y 4 controles no diabéticos. Se ha realizado la puntuación de lesiones histológicas según clasificación de Tervaert et al (JASN. 2010;21:556-63), y se ha realizado una descripción de los hallazgos histológicos y datos clínicos y analíticos. **Resultados:** La media de glomerulos por muestra fue: 170±88 (rango: 88-459). Características de los pacientes de las necropsias: edad media 76,11 años, duración media de la diabetes 6,08±3,2 años (20% >10 años). FGe último :51±28, HbA1c: 7,3±1,9%. Albuminuria: 42% de los DM. Los datos histológicos y clínicos restantes se muestran en la tabla 1. **Conclusiones:** Un porcentaje elevado de los diabéticos sin lesiones clínicas precoces de la nefropatía diabética (microalbuminuria), ya muestran lesiones histológicas moderadas-graves, especialmente: expansión mesangial severa y lesiones vasculares glomerulares graves. El grupo control presentó mínimas lesiones histológicas salvo expansión leve del mesangio e inflamación asociada a IFTA. Nuestros datos sugieren la afectación renal en la diabetes mellitus tipo 2 está presente en fases precoces (pacientes sin

albuminuria). Por ello es importante el control metabólico precoz, así como el control de otros factores de riesgo que puedan influir en el desarrollo de la nefropatía diabética. Se requieren estudios con un mayor tamaño de muestra para confirmar estos datos.

Figura.

	No albuminuria (n=12)	Albuminuria (n=9)	Controles (n=4)
Edad media, años	76 ± 8	76 ± 3	74 ± 13
Edad > 80 años	41%	44%	75%
FGe < 60 ml/min/1,73 m ²	33%	83%	25%
Enfermedad cardiovascular	41%	44%	25%
Cardiopatía isquémica	17%	22%	50%
Antecedente de ictus	25%	11%	25%
IMC (kg/m ²)	30 ± 4	31 ± 5	28 ± 9
Nº de glomerulos	197 ± 95	150 ± 85	132 ± 54
% de engrosamiento de la MBG	81 ± 22	69 ± 30	4 ± 8
% de fibrosis intersticial	15 ± 11	20 ± 26	1 ± 2
Expansión mesangial leve	67%	78%	50%
Expansión mesangial >50%	33%	11%	0%
Lesiones glomerulares graves	83%	89%	0%
Lesiones intersticiales > 25%	33%	20%	0%
Inflamación no asociada a IFTA	11%	33%	25%
Inflamación asociada a IFTA	78%	56%	25%
Arteriosclerosis íntima > media	25%	44%	25%

7 TRATAMIENTO DE DM2 CON AGLP1 DESDE UNA CONSULTA DE NEFROLOGÍA

V. ESCUDERO QUESADA¹, E. CALATAYUD ARITOY¹, A. YUGUEROS GONZÁLEZ¹, J. PANTOJA PÉREZ¹, C. CASTRO ALONSO¹, M. MONTOMOLI¹, M. ARNAU BLASCO¹, P. MOLINA VILA¹, LM. PALLARÓ MATEU¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET (VALENCIA/ESPAÑA), ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL MARINA SALUD (DENIA/ESPAÑA)

Introducción: El abordaje de la DM2 ha cambiado drásticamente con las nuevas evidencias de protección cardiovascular y renal con iSGLT2 y aGLP1. Los aGLP1 pueden ser utilizados hasta fases avanzadas de la ERC.

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se evaluó el perfil de pacientes en los que se inició un aGLP1 (liraglutide o dulaglutide) desde las consultas de nefrología, y los cambios en peso, función renal, albuminuria y metabolismo lipídico tras seguimiento.

Resultados: N=68, 67.6% varones. Edad 69 años [62-74]. Se inició liraglutide en el 64.7% de pacientes (35.3% dulaglutide). IMC basal 33 kg/m² [31-36.5]. DM2 larga evolución (>10 años) en el 55.2%; insulina basal en el 38.2%, 14.7% insulina rápida, 80.9% antidiabéticos orales (10.3% iSGLT2). A1c basal < 7% en el 44.1% de pacientes. Un 77.9% con FGe basal < 60 ml/min/1.73 m² [67.9% ERC3 (52.9% de la serie total) y 32.1% ERC4 (25% de la serie total)]. CAC basal > 30 mg/g en el 75% de pacientes. Enfermedad cardiovascular basal en el 52.3%. En la tabla se muestran los resultados analíticos basales y finales tras una mediana de seguimiento de 3.7 meses [1.90-5.90]. Se observó una bajada de peso de 4 kg [2-6] (p=0.000) y un descenso significativo en A1c, CAC, colesterol total y colesterol HDL (p<0.05). El descenso de A1c (0.8% [0.4-1.35]) fue significativo incluso tras seleccionar al grupo de pacientes en los que no se añadieron otros antidiabéticos (p=0.000). La mejoría en la albuminuria fue significativa incluso tras seleccionar al grupo de pacientes en los que no se modificó el tratamiento antihipertensivo ni diurético (p=0.004), sin correlación en este subgrupo entre la mejoría de peso y la mejoría de albuminuria (p=0.211). Sólo 2 pacientes (3.2%) no toleraron ningún aglp1, 5 (7.4%) no quisieron probar el otro aglp1 al no tolerar la primera opción.

Conclusiones: Los aglp1 deben situarse en la agenda del nefrólogo como tratamiento de primera línea potente, seguro y con potenciales beneficios nefroprotectores en los pacientes seguidos en nuestras consultas y con FG disminuidos.

Tabla 1.

	Basal	Final	Basal
PAS AMPA (mmHg) [mediana, RI]	135 [129-140]	130 [125-140]	0,450
PAD AMPA (mmHg) [mediana, RI]	75 [70-80]	72 [70-80]	0,276
Creatinina (mg/dl) [media±DE]	1,66±0,63	1,62±0,65	0,963
FGe (ml/min/1,73 m ²) [mediana, RI]	38,5 [30-58]	40,5 [30-58,8]	0,454
CAC (mg/g) [mediana, RI]	157 [30-578]	52 [18,5-492]	0,004
Colesterol total (mg/dl) [media±DE]	147,03±27,26	141,86±34,88	0,028
Colesterol LDL (mg/dl) [media±DE]	73,71±22,99	69,10±30,36	0,053
Colesterol HDL (mg/dl) [mediana, RI]	40 [33,5-43,75]	37 [30-44]	0,020
Triglicéridos (mg/dl) [mediana, RI]	154 [115-248]	174 [136,5-214,5]	0,086
A1c (%) [mediana, RI]	7,5 [6,3-8,7]	6,4 [5,7-7,4]	0,000

PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. AMPA: automedida de la presión arterial. FGe: filtrado glomerular estimado. CAC: cociente albúmina/creatinina en orina. A1c: hemoglobina glicosilada. RI: rango intercuartilico. DE: desviación estándar.

8 EXPERIENCIA EN CONSULTA DE NEFROLOGÍA DEL USO DE ISGLT2

DR. MANUEL JIMÉNEZ VILLODRES¹, DR. MÓNICA MARTÍN VELÁZQUEZ¹, DR. PATRICIA GARCÍA FRÍAS¹, DR. ANA DOLORES DUARTE MARTÍNEZ¹, DR. ILDEFONSO VELRA CORTÉS¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA (MÁLAGA)

Introducción: La Nefropatía diabética es la principal causa de necesidad de tratamiento renal sustitutivo en nuestro medio. Hasta ahora las herramientas que disponíamos para el control de la diabetes tenían un efecto limitado en el pronóstico renal a medio-largo plazo. Con la aparición de nuevos fármacos para el control de la diabetes como los Análogos de GLP-1, IDPP4 y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han ido suponiendo un cambio en la orientación del tratamiento de la diabetes por suponer una reducción del riesgo cardiovascular con su uso. Presentamos específicamente los efectos del uso de los iSGLT2 en la población con nefropatía diabética.

Materiales y Métodos: Realizamos un análisis retrospectivo de todos aquellos pacientes que han sido tratados con iSGLT2 para el control de su diabetes durante su seguimiento en nuestra consulta externa. Reclutamos 70 pacientes con un seguimiento medio de 1.4 años. La indicación de la prescripción fue mal control metabólico. Se registraron datos sociodemográficos, enfermedades prevalentes, tratamiento antidiabético (incluido el tipo de iSGLT2) y antihipertensivo, y datos antropométricos. También se recogieron los niveles de HbA1c, Filtrado Glomerular, Cociente albúmina/creatinina, peso y fósforo plasmático al inicio y cada 6 meses de seguimiento.

Resultados: El 70% de los pacientes tratados lo fueron con Dapagliflozina 10 mg, el 12% con Empagliflozina 10 mg, 10% con Empagliflozina 25 mg y 8% con Canagliflozina 100 mg. En general el efecto de reducción de peso fue de una media de 2.3 Kg (similar en todos los grupos tratados). Al año de seguimiento la HbA1c bajó de 7.8% a 7.1% y el cociente albúmina/creatinina descendió de 764 mg/g a 461.2 mg/g. No obstante ninguno de los 2 datos fue significativo (p=0.1 y p=0.09). También observamos un descenso del Filtrado de 53.6 a 47.1 ml/min en 1 año, aunque a 2 años, los pacientes recogidos (n=26) mantenían un Filtrado medio de 49 ml/min. Por último destacamos un incremento del fósforo plasmático observable desde los primeros 6 meses, que se mantiene al año, de 3.39 mg/dl a 3.61 mg/dl, aunque de nuevo no significativo (p=0.09).

Conclusiones: El uso de iSGLT2 puede ser beneficioso para el control de la albuminuria en nuestros pacientes con nefropatía diabética manteniendo un filtrado a medio-largo plazo aceptable. Sin embargo debemos estar atentos al posible efecto de estos fármacos sobre el metabolismo óseo-mineral.

Tabla 1.

	Inicial (n=70)	6 meses (n=49)	12 meses (n=41)	18 meses (n=32)
HbA1c (%)	7,88	7,6	7,1	7,06
Filtrado Glomerular (ml/min/1,73 m ²)	53,6	48,9	47,1	53,9
Albúmina/Creatinina (mg/g)	764,6	460,5	461,2	401
Fósforo (mg/dl)	3,39	3,58	3,58	3,45

9 LA ILK TISULAR COMO MARCADOR TEMPRANO EN ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA INTOLERANCIA A LA GLUCOSA. PRUEBA DE CONCEPTO EN EL ESTABLECIMIENTO DE UN MODELO DE DIETA ALTA EN GRASA EN RATÓN.

M. GRIERA¹, D. GARCÍA-AYUSO¹, B. GARCÍA-CARRASCO¹, S. CAMPILLO¹, L. BOHÓRQUEZ¹, M. BARRIONUEVO-GONZÁLEZ¹, L. CALLEROS¹, D. RODRÍGUEZ-PUYOL¹, DR. M. RODRÍGUEZ-PUYOL¹, S. DE FRUTOS¹

¹DEPARTMENT OF SYSTEMS BIOLOGY, PHYSIOLOGY UNIT, UNIVERSIDAD DE ALCALÁ/ INSTITUTO RAMON Y CAJAL DE INVESTIGACIÓN SANITARIA (IRYCIS), FUNDACIÓN RENAL IÑIGO ÁLVAREZ DE TOLEDO (FRIAT) AND REDINREN FROM INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, MADRID, SPAIN. UNIVERSIDAD DE ALCALÁ (ALCALA DE HENARES), ²BIOMEDICAL RESEARCH FOUNDATION AND NEPHROLOGY DEPARTMENT, HOSPITAL PRÍNCIPE DE ASTURIAS, ALCALÁ DE HENARES, MADRID, SPAIN. HOSPITAL UNIVERSITARIO PRÍNCIPE DE ASTURIAS (ALCALA DE HENARES), ³BIOMEDICAL RESEARCH FOUNDATION AND NEPHROLOGY DEPARTMENT, HOSPITAL PRÍNCIPE DE ASTURIAS / INSTITUTO RAMON Y CAJAL DE INVESTIGACIÓN SANITARIA (IRYCIS), FUNDACIÓN RENAL IÑIGO ÁLVAREZ DE TOLEDO (FRIAT) AND REDINREN FROM INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, MADRID, HOSPITAL UNIVERSITARIO PRÍNCIPE DE ASTURIAS (ALCALA DE HENARES)

Antecedentes: La Resistencia a la insulina y las patologías asociadas, como la nefropatía diabética, dependen del estado del principal transportador de glucosa en tejidos periféricos GLUT4. Recientemente publicamos la relación entre la abundancia y función de GLUT4 con la disminución transgénica de la proteína intracelular Integrin-linked kinase (ILK) en un modelo de ratón adulto de delección global (cKD-ILK) [Hatem-Vaquero et al. J Endocrinol. 2017].

Para estudiar en profundidad la capacidad moduladora de la intolerancia a la glucosa en estadios tempranos del desarrollo de enfermedades metabólicas, realizamos un modelo basado en dieta alta en grasa (HFD) durante un periodo corto, que simula el estado de pre-diabetes en humanos. Estudiamos los niveles de ILK en tejidos sensibles de cKD-ILK y controles (animales sin delección de ILK) y los correlacionamos con la defectuosa captación de glucosa a nivel tisular y sus efectos en la glicemia.

Materiales y métodos: cKD-ILK y controles (WT) en estado basal fueron mantenidos con dieta estándar o HFD (60% calorías grasa, D12492), por 2 y 6 semanas. Tras un ayuno de 16 h, se determinó los niveles de glucemia y la expresión tisular de ILK y GLUT4 en tejidos sensibles a la insulina (grasa blanca visceral y musculo esquelético del vastus lateralis). La captación intracelular de un análogo fluorescente de glucosa, 2-NBDG (0.1mM), se realizó en tejido fresco ex vivo estimulado previamente con 100 nM insulina.

Resultados: Ambos grupos (WT y cKD-ILK) progresivamente aumentaron su glicemia basal en los plazos de exposición a HFD, si bien los mayores niveles de glicemia fueron los correspondientes a cKD-ILK a las 2 semanas, que se mantuvieron altos la sexta semana y que no fueron superados por los WT en condiciones HFD. A nivel tisular, la ILK bajaba dramáticamente en WT a la segunda semana, llegando a los mismos niveles de expresión de cKD-ILK. GLUT4 también bajó siguiendo el mismo patrón de ILK. Como consecuencia de esto, la captación de glucosa ante el estímulo de insulina se redujo en WT como cKD-ILK durante HFD.

Conclusiones: La importancia de nuestros resultados apunta a la expresión de ILK en tejido periférico sensible a insulina como un valor predictivo del establecimiento de enfermedades asociadas a problemas metabólicos. Teniendo en consideración la relación directa entre ILK y niveles de GLUT4, podemos señalar a ILK como una potencial diana terapéutica a tales efectos.

10 LA HEMODIALISIS REDUCE LA GLICEMIA EN LOS PACIENTES CON DIABETES TRATADOS CON FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES E INSULINA

P. GIL¹, S. CAPARRÓS², L. TOBEY³, B. DE LA TORRE³, K. FLORES⁴, A. RIBAS⁵, M. EL MANOUARI⁶, A. MORILLA⁷, A. LUPIAÑEZ⁸, A. PÉREZ PÉREZ⁷

¹ENDOCRINO. HOSPITAL DE SANT PAU (BARCELONA),²NEFROLOGIA. DIAVERUM BARCELONA (BARCELONA),³NEFROLOGIA. DIAVERUM BARCELONA (BARCELONA),⁴NEFROLOGIA. DIAVERUM (BARCELONA),⁵ENDOCRINO. HOSPITAL DE SANT PAU (BARCELONA),⁶NUTRICION. DIAVERUM BARCELONA (BARCELONA),⁷ENDOCRINOLOGIA. HOSPITAL DE SANT PAU (BARCELONA)

Introducción: Los pacientes con DM ERCT en HD presentan elevado riesgo de hipoglucemia que puede estar relacionado con la variabilidad glicémica durante y tras la HD. Sin embargo, la información sobre el manejo de la hiperglucemia en la peri-HD es muy escasa. Nuestro objetivo fue determinar el efecto de la HD sobre la glucemia durante y su relación con el grado de control y la terapia hipoglucemiante en pacientes con DM en HD.

Material y métodos: Estudio descriptivo, transversal con 127 pacientes con DM en HD en tres centros de Diaverum entre marzo del 2018 y febrero del 2019. Se recogieron las características clínicas y las analíticas del último año y realizamos controles de glicemias pre HD (GpreHD) y posHD (GposHD) durante una semana.

Se utilizó T-student y pruebas no paramétricas para las medias GpreHD y GposHD y ANOVA definiendo variables independientes (HbA1c y tratamiento hipoglucemiante) y variables dependientes (diferencia entre GpreHD y GposHD). Se definió significancia estadística p < 0.05. Resultados expresados en frecuencia y porcentajes (variables cualitativas) y desviación estándar y media (variables cuantitativas).

Resultados: La edad de los 127 pacientes incluidos era de 72,90 ± 11.32 años, el 68,5% eran hombres la, duración de la DM de 17,86 ± 12,25 años y el tiempo en HD de 32,46 ± 34,16 meses. El 42% tenía cardiopatía isquémica (CI), 24% enfermedad cerebrovascular (ECV), 30,6% vasculopatía periférica (VP) y 38% retinopatía diabética (RD). La HbA1c era de 6,67 ± 1,45%. El 76,7% recibían insulina (basal 41,24%; basal-bolo 30,93% y premezclas 17,53%) y un 23,3% con anti-diabéticos orales (58,3% sulfonilureas y/o repaglinida).

La GpreHD fue de 164,54 ± 61,82 mg/dL y la GposHD de 136,66 ± 33,98mg/dL (p 0.000). La diferencia se mantiene tras el ajuste por la HbA1c (p 0.000) pero no al ajustar por el tratamiento hipoglucemiante (p 0,055). La diferencia entre GpreHD y GposHD fue mayor en el subgrupo tratado con insulina(p 0,036).

Conclusiones: 1-Los mayoría de los pacientes con DM en HD reciben tratamiento con insulina y/o fármacos hipoglucemiante asociados a riesgo de hipoglucemia; 2-Independientemente de la HbA1c, la HD reduce la glucemia especialmente en los pacientes tratados con insulina.

11 METFORMINA, UN CLÁSICO ANTI-DIABÉTICO CON POSIBLES EFECTOS RENOPROTECTORES

A. ACOSTA BARRIOS¹, M. GOICOECHEA¹, E. VERDE MORENO¹, A. GONZALEZ ROJAS¹, A. DELGADO¹, J. CARBAYO¹, A. MUÑOZ DE MORALES¹, U. VERDALLESE¹, A. PEREZ DE JOSÉ¹, J. LUÑO¹

¹NEFROLOGIA. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN (MADRID)

La metformina es el anti-diabético de elección en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estudios experimentales y observaciones clínicas han mostrado que la metformina podría tener un efecto beneficioso en la progresión de la enfermedad renal a través de la activación de AMPK por su acción antiinflamatoria, antifibrótica y anti-oxidativa.

Diseño del estudio: Análisis observacional retrospectivo unicéntrico. Criterios de inclusión: pacientes vistos en consultas de nefrología durante el año 2012, diagnosticados de diabetes mellitus y ERC estadio 3. Análisis comparativo de los pacientes en tratamiento con/sin metformina.

Seguimiento: Mediana de seguimiento de 76,5 meses (41-84). End-point renal: caída del filtrado glomerular estimado (MDRD-4) en un 50% y/o entrada en programa de diálisis. End-point cardiovascular: cardiopatía isquémica, ictus, revascularización arterial y/o amputación. Mortalidad cardiovascular o de cualquier causa.

Resultados: Se incluyeron 148 pacientes (96 H, 52M) con una edad media de 75±9 años y un FGe de 40±9 ml/min/1.73 m2. En relación con la terapia hipoglucemiante: 45 recibían metformina, 61 insulina y 31 iDPP4. El 80% recibían tratamiento con bloqueantes del SRAA. Tras el seguimiento la progresión de la enfermedad renal fue mayor en los pacientes que no recibían metformina: caída del FGe de -7.0±16 vs -0.15±16 ml/min en los tratados con metformina (p=0.019). 25 pacientes del grupo sin metformina sufrieron un evento renal vs 5 del grupo metformina (LogRank: 4.186, p=0.045). En el análisis de Cox, el tratamiento con metformina disminuye la progresión de la enfermedad renal en un modelo ajustado para la función renal basal y el tratamiento con BSRAA (HR 0.368, p=0.043), perdiendo su poder predictivo en un modelo ajustado a proteinuria. A lo largo del seguimiento, 45 pacientes fallecieron (20 metformina, 25 no metformina) y 45 pacientes sufrieron un evento cardiovascular (15 metformina, 30 no metformina), sin existir diferencias entre ambos grupos.

Conclusiones: El tratamiento con metformina en pacientes con ERC estadio 3 puede enlentecer la progresión de la ERC, este efecto debe ser mostrado en estudios randomizados de mayor tamaño muestral.

12 DIFERENCIAS RELACIONADAS CON EL GÉNERO EN LA MANIFESTACIÓN Y LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL EN DIABÉTICOS TIPO2

A. SIERRA¹, E. RODRIGUEZ¹, R. MARTA², X. DURAN³, A. BUXEDA⁴, M. VERA², A. FAURA¹, J. PAS-CUAL¹, C. BARRIOS¹

¹NEFROLOGIA. HOSPITAL DEL MAR. PARC DE SALUT MAR. (BARCELONA/ESPAÑA),²INSTITUTO HOSPITAL DEL MAR DE INVESTIGACIONES MÉDICAS (IMIM). INSTITUTO HOSPITAL DEL MAR DE INVESTIGACIONES MÉDICAS (IMIM) (BARCELONA/ESPAÑA),³ASESORAMIENTO METODOLÓGICO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA (AMIB). INSTITUTO HOSPITAL DEL MAR DE INVESTIGACIONES MÉDICAS (IMIM) (BARCELONA/ESPAÑA)

Introducción: La enfermedad renal diabética (ERD) es la principal causa conocida de enfermedad renal terminal (ERCT) en nuestro medio. Esta complicación microvascular de la diabetes pudiera presentar una diferente expresión fenotípica género-dependiente. Existe una mayor prevalencia de mujeres con enfermedad renal crónica (ERC), si bien los hombres tienen mayor riesgo de evolución a ERCT. Aunque los resultados son aún controvertidos, el sexo masculino se presentaría como factor de riesgo de albuminuria incipiente y pérdida más rápida de función renal respecto a las mujeres, si bien éstas, presentarían una peor evolución de la proteinuria en edades post-menopáusicas.

Objetivo: Valorar las diferencias según el sexo, en las características renales, función renal y proteinuria, en una cohorte de diabéticos tipo 2 (DM2).

Materiales y métodos: Analizamos los datos basales y longitudinales (visitas anuales, máximo 5 años de seguimiento) de pacientes de la cohorte GenoDiabMar (adultos con DM2 del área de salud Litoral-Mar de Barcelona). El filtrado glomerular estimado (FGe) se calculó mediante fórmula CKD-EPI. El análisis longitudinal del FGe y de variación de albuminuria se hizo mediante análisis multivariado con la ecuación de estimación generalizada (GEE).

Resultados: De los 656 individuos de la cohorte, 402 tenían datos longitudinales (62% H y 38% M, edad 69.1±9.1 años) con un tiempo de evolución de la DM2 de 15 [11-21] años y con diferentes grados de afectación renal. En la visita basal observamos FGe 62.61 (27.61) y 59.41 (28.54) ml/min/1.73m2 y albuminuria/creatinuria 327.71 [6.4-367.5] y 269.41 [5-196.6] mg/gr en hombres y mujeres respectivamente, sin diferencias entre los grupos. En el análisis longitudinal, las mujeres mostraron un FGe inferior al de los hombres en todos los puntos (media de 4.5±2.9 ml/min/1.73m2). Sin embargo, la velocidad de pérdida de la función renal fue menor en mujeres, perdiendo 0.68 unidades de FG menos al año respecto a los hombres (p=0.008). No obstante, esta diferencia se pierde cuando analizamos la población con edad mayor de 65 años, donde la edad fue el factor principal de pérdida del FGe, independientemente del género. No encontramos diferencia en la evolución de la proteinuria.

Conclusiones: En nuestra cohorte, la ERD presentó unas características y evolución diferente según el sexo, con una reducción del FGe más rápida en los hombres. El efecto protector/deletéreo de estrógenos/testosterona, las diferencias sexuales en el metabolismo del óxido nítrico y el efecto diferencial del estilo de vida, podrían explicar estas diferencias que deben tenerse presentes de cara a realizar tratamientos y diagnósticos más dirigidos

Resúmenes

Diabetes

13 EFICACIA DEL USO DE ISGLT2 EN EL CONTROL DE LA PROTEINURIA RESIDUAL EN PACIENTES DM2 Y ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA (ERD)

I. SANZ¹, A. MAROTO¹, M. MARQUES VIDAS¹, P. LÓPEZ¹, ML. SERRANO¹, B. DURA¹, E. RUBIO¹, A. HUERTA¹, J. PORTOLÉS¹

¹NEFROLOGÍA. H.U. PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA (ESPAÑA)

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

RedInRen ISCiii 2008/016 y 2016/009/009

Los iSGLT2 han demostrado un papel protector cardiovascular y renal más allá del control glucémico. La proteinuria residual es un factor de riesgo de progresión a ERC terminal no resuelto con el abordaje terapéutico actual en algunos pacientes con ERD.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de los iSGLT2 sobre la proteinuria residual en los pacientes con ERD y si su efecto se modifica dependiendo del rango de proteinuria residual basal.

Estudio retrospectivo observacional de 67 pacientes DM2 con ERCD y proteinuria residual y/o mal control glucémico, tras bloqueo SRAA a los que se añadió iSGLT2.

La edad media de la población a estudio fue de 66.6 a (DE 13.3), 77,6% varones y el filtrado glomerular estimado (FGe) por MDRD medio fue de 66,4 ml/min/1,73m2 (DE 21,2). Agrupamos a los pacientes en función de la proteinuria basal en tertiles. La evolución de la Po y las características de los pacientes en cada grupo se muestran en la tabla.

La adición de un iSGLT2 al tratamiento estándar antihipertensivo logró disminuir la proteinuria de forma significativa a los tres meses de tratamiento con posterior estabilización, y este efecto no parece dependiente del rango de proteinuria basal. No hemos hallado alteraciones significativas en el FGe a lo largo del seguimiento, pero sí apreciamos disminución significativa de la PA sistólica y diastólica, así como del peso a 6 meses. No encontramos diferencias significativas en las HbA1C a lo largo del estudio.

Concluimos que el uso de iSGLT2 añadido al tratamiento antihipertensivo permite disminuir de forma significativa la proteinuria residual del paciente DM2 con ERD independientemente del rango proteinuria basal con beneficio añadido sobre en control de la PA y del peso.

Figura.

Parámetro	n (%)	tercil 1 (n=22)	tercil 2 (n=22)	tercil 3 (n=23)	p		
Po mg/g	67 (100%)	235 (73-535)	123 (30-318)*	123 (55-585)	157 (22-441)	172 (70-447)	p<0,001
Po < 300 mg/g	35 (52%)	81 (39-105)	36 (30%)	36 (50%)	36%	0,8	
Po < 500 mg/g	29 (43%)	59 (45-78)	44 (35%)	44 (50%)	44 (49%)	0,1	
Po < 1000 mg/g	5 (8%)	10 (10-40)	2 (9%)	2 (9%)	2 (9%)	0,9	
PAS (mmHg, n=67)	-	88,9 (30-82)	82,5	82,5	82,5	0,97	
PAD (mmHg)	-	140 (135-150)	130 (120-140)*	140 (130-160)	139 (137-140)	p<0,05	
Peso (kg)	-	74 (65-82)	73 (70-78)	73 (70-78)	76 (69-80)	p<0,05	
HbA1c	-	8,5 (7,8-9,8)	8,3 (7,5-9,8)*	8,6 (7,8-9,5)	8,6 (7,8-9,5)	p<0,01	

14 SEGURIDAD DEL USO DE FÁRMACOS INHIBIDORES DE SGLT2 (ISGLT2) EN PACIENTES DM2 CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA (ERD)

M. MARQUES VIDAS¹, I. SANZ¹, A. MAROTO¹, P. LÓPEZ¹, B. DURA¹, ML. SERRANO¹, E. RUBIO¹, A. HUERTA¹, J. PORTOLÉS¹

¹NEFROLOGÍA. H.U. PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA (ESPAÑA)

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

RedInRen ISCiii 2008/016 y 2016/009/009

El papel cardioprotector y renoprotector de los iSGLT2 ha hecho que estos fármacos sean de elección en el paciente con ERD y DM2. No obstante, la preocupación sobre los posibles efectos secundarios en pacientes ancianos o con filtrados glomerulares más disminuidos, especialmente infecciones urinarias y amputaciones, ha frenado su uso.

El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de efectos secundarios en pacientes de nuestra consulta tratados con iSGLT2. Para ello se realizó un análisis retrospectivo observacional donde se recogió la aparición de complicaciones infecciosas, metabólicas, renales o cardiovasculares. Además, se analizó la mortalidad por toda causa mediante el análisis de una cohorte controlada por edad y filtrado glomerular (FGe) con pacientes con ERD en los que no se había usado iSGLT2 (o arGLP-1; n 51, seguimiento 24m)

Hemos analizado a 67 pacientes con edad media de 66.6 a (DE 13,3) 76% varones, con FGe mediano de 62,4 [50-82,9] ml/min/1,72m2. 45.5% de los pacientes fueron tratados con Dapagliflozina, 32% con Canagliflozina y 22,6% con Empagliflozina.

La frecuencia de eventos cardiovasculares previos fue la siguiente: 52% ninguno, 20% C Isquémica, 9% enf cerebrovascular, 3% isquemia periférica y 10% más de un evento CV previo. En cuanto a complicaciones infecciosas, 4 pacientes (6%) presentaron infecciones genitourinarias que motivaron suspensión del tratamiento y ninguno requirió ingreso hospitalario por esa causa.

En complicaciones metabólicas, no hubo ningún caso de cetoacidosis y el control glucémico mejoró especialmente en pacientes insulinizados en los que se logró disminuir la dosis de insulina en hasta un 60%. No hubo ningún caso de fracaso renal agudo y/o hiperpotasemia severa en nuestra serie, y tampoco hubo casos de amputación.

Hubo abandono del tratamiento en un 29% de los pacientes (intolerancia digestiva 6%, deterioro de FGe 6% y causa infecciosa 6%, resto no especificada). 84% de los pacientes estuvieron libres de nuevos eventos CV tras 24 m de seguimiento, y la mortalidad fue de 7,8%. En el grupo control la mortalidad fue del 25,5% (p 0,04).

Concluimos que los iSGLT2 tienen un buen perfil de seguridad en pacientes con ERD seguidos en nuestra consulta con evidentes beneficios en términos de morbilidad CV y de mortalidad de toda causa. Existe aún una alta tasa de abandono que probablemente se modifique a medida que aumente la experiencia con el uso de estos fármacos

15 UTILIDAD DE LOS GLUCOSÚRICOS EN PACIENTES DIABÉTICOS CON ENFERMEDAD RENAL

L. BELMAR VEGA¹, G. FERNÁNDEZ FRESNEDO¹, L. MARTÍN PENAGOS¹, E. RODRIGO CALABIA¹, R. VALERO SAN CECILIO¹, C. LÓPEZ DEL MORAL CUESTA¹, JL. PÉREZ CANGA¹, JC. RUIZ SAN MILLÁN¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA (SANTANDER (CANTABRIA)/ESPAÑA)

Introducción: La nefropatía diabética es una de las causas más frecuentes de enfermedad renal terminal. Los nuevos fármacos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (i-SGLT2) se están mostrando eficaces y seguros en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal leve/moderada y DM2. Estos fármacos mejoran el control glucémico, reduciendo la hiperglucemia al inducir glucosuria sin causar hipoglucemia.

Objetivo: Evaluar la eficacia de los fármacos i-SGLT2 en pacientes con mal control metabólico, así como la repercusión del inicio del tratamiento en relación al control lipídico y tensional, y su influencia nivel renal.

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo sobre pacientes con DM2 con mal control metabólico a los que se optimizó el tratamiento asociando i-SGLT2. Como variables demográficas se analizó, género y edad y como variables analíticas se analizaron los niveles basales y a los seis meses tras el inicio de tratamiento de: HbA1C, LDL, PAS/PAD, Creatinina, Filtrado glomerular, Albúmina y Proteinuria.

Resultados: Se evaluaron 36 pacientes, 77,8% varones, con edad media de 61 ± 8,2 años. Tras 6 meses de tratamiento se observaron diferencias, estadísticamente significativas, en los valores medios de los siguientes parámetros: Peso: -1,9 Kg (p<0,001); LDL: -7,2 mg/dl (p=0,007); Proteinuria: -285,4 mg/día (p=,0047), PAS: -6,4 mmHg (p=0,008) y HbA1c: -0,5% (p=0,003). Las diferencias en el resto de parámetros evaluados: creatinina (+0,03 mg/dL), filtrado glomerular (-2,1 ml/min/1,73 m²), albúmina(+0,06 g/L), ácido úrico (-0,1 mg/dL), triglicéridos (- 0,8 mg/dL) y PAD (-2,7 mmHg), no resultaron estadísticamente significativas.

Conclusiones: A pesar de los avances en el control de los factores de riesgo de la enfermedad renal, como la hipertensión o la hiperglucemia, la nefropatía diabética, sigue constituyendo uno de las principales causas etiológicas de enfermedad renal terminal. El uso de i-SGLT2 en pacientes en estadios leves/moderados de ERC, muestra eficacia en el control glucémico, lipídico y tensional, otorgándoles al mismo tiempo un buen perfil como agentes nefroprotectores al reducir la proteinuria, manteniendo prácticamente estable el filtrado glomerular basal. Está demostrado que su eficacia depende de la función renal, estando reducida en pacientes en estadios leves/moderados de ERC y siendo prácticamente nula en estadios avanzados de la enfermedad.

16 FACTORES PRONÓSTICOS EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ASOCIADA A METFORMINA.

R. MELERO¹, P. RODRIGUEZ¹, A. GONZALEZ¹, A. DELGADO¹, D. BARRACA¹, L. SANCHEZ¹, A. MUÑOZ¹, A. TEJEDOR¹

¹NEFROLOGÍA AGUDOS. HOSPITAL "GREGORIO MARAÑÓN" (MADRID/ESPAÑA), ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL "GREGORIO MARAÑÓN" (MADRID/ESPAÑA), ³NEFROLOGÍA HEMODIÁLISIS. HOSPITAL "GREGORIO MARAÑÓN" (MADRID/ESPAÑA)

La metformina es el primer escalón terapéutico como antihipertensivo oral en el control de la diabetes mellitus tipo 2 con complicaciones poco frecuentes como la lactoacidosis y la insuficiencia renal aguda.

Métodos: Se presentan 110 casos de toxicidad por metformina y fracaso renal agudo. Se estudia la morbimortalidad del proceso y sus factores de riesgo, el pronóstico renal, la utilidad de las distintas técnicas de depuración extrarrenal en la supervivencia a corto, medio y largo plazo.

Resultados: El fracaso renal en presencia de intoxicación por metformina es severo. El filtrado glomerular por MDRD 4-IDMS previo al episodio era en el 49% superior a 60 ml/min, 47% entre 30 y 60 ml/min, y 5% inferior al 30 ml/min. Durante la fase lesional renal el 60% es < 10 ml/min. A los 3 meses un 15% de los pacientes con > 60 ml/min no recuperan función plena, un 10% más de pacientes se quedan con filtrados < 30 ml/min.

El 12% fallece durante el proceso agudo, sin que la función renal previa o en el diagnóstico sea determinante. La única comorbilidad asociada con desenlace fatal fue la isquemia vascular periférica, con un OR de muerte de 1,65 (p=0.05). Ni la edad, ni la HTA, EPOC, hepatopatía, cardiopatía, trastorno hematopoyético, neurológico, o neoplasia se asociaron a riesgo de muerte. El principal predictor de mortalidad fue la presencia de un AGap>20 con OR de 1,4 (p=0.0078), y una concentración láctica >7 con un OR de 1,9 (p=0.0002). El cálculo del SIG no mejoró la predictibilidad del lactato.

La mortalidad en los pacientes cuyo tratamiento fue conservador (34%) fue del 10.8%, siendo del 12.5% en aquellos en los que se optó por TRS (63%).

La mortalidad asociada en base al tratamiento con aclácticos >7 fue de: Hemodiálisis aguda 8%, tratamiento conservador 8.3%, técnicas continuas 12.2%, combinación de hemodiálisis aguda con técnica continua 42.8%. (p=0.048).

En conclusión: La insuficiencia renal con lactoacidosis asociada a metformina es una entidad infrecuente pero potencialmente severa con mortalidad importante. Aunque reversible, en el 10% persiste daño renal duradero. Un nivel de lactato >7 al ingreso es el principal predictor del desenlace, y un marcador subrogado de la concentración de metformina. La supervivencia puede ser diferente en función del tipo de técnica de depuración extrarrenal utilizada.

17 EVOLUCIÓN DE FUNCIÓN RENAL Y PROTEINURIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 SEGÚN FENOTIPO METABÓLICO

L. AUBERT GIRBAL¹, J. SANDINO PEREZ¹, T. BADA BOSCH¹, H. TRUJILLO CUELLAR¹, M. FERNANDEZ VIDAL¹, E. CANLLAVI FIEL¹, R. BERZAL RICO¹, A. FRIAS GONZALEZ¹, M. PRAGA TERENCE¹, E. MORALES RUIZ¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE (MADRID)

Introducción: Múltiples estudios han descrito fenotipos, proteinúricos y no proteinúricos, dentro de la nefropatía diabética (ND). Sin embargo, existe poca información sobre la influencia del síndrome metabólico (SdM) sobre la función renal en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Objetivos: Comparar el efecto sobre la función renal y proteinuria en los pacientes con DM2 según la presencia de SdM.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo y observacional de pacientes con DM2, < 70 años y filtrado glomerular (FG) > 30 ml/min/1,73 m². Se definió el SdM como: obesidad (índice masa corporal (IMC) > 30 kg/m²), hipertensión arterial y dislipemia. Se clasificaron en función de la presencia o no de síndrome metabólico. Se analizaron diferentes variables clínicas y analíticas a lo largo del seguimiento.

Resultados: Se incluyeron un total de 90 pacientes (61% varones, 39% mujeres) con edad media de 57,9 ± 7,6 años. La mediana de tiempo de evolución de DM2 fue de 64,8 meses (rango intercuartílico (RI) 38,7 – 117,8 meses). El 92,2% recibían tratamiento con bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona (BSRAA). Al comparar el grupo con (grupo 1, n=39) y sin (grupo 2, n=51) síndrome metabólico al inicio del estudio, no hubo diferencias en el tratamiento antidiabético (antidiabéticos orales grupo 1 53,8% vs grupo 2 60,8%; insulina grupo 1 23,1% vs grupo 2 29,4%), FG (grupo 1 80.5 ± 39.7 ml/min vs grupo 2 71.3 ± 29.4 ml/min), proteinuria en 24 horas (1,4 ± 1,1 g/24h vs 2.2 ± 3,1 g/24h) y hemoglobina glicada (7,4 ± 1,7% vs 6,8 ± 1,2%). Después de un tiempo de seguimiento medio de 74 meses, hubo diferencias respecto a la pérdida de FG entre ambos grupos (grupo 1 4,9 ml/min/año vs grupo 2 2,6 ml/min/año; p=.013) y al incremento de la proteinuria (2,7 ± 3,5 g/24h vs 1,0 ± 1,3 g/24h; p=.02). Se objetivó un incremento de la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) del 26% (grupo 1) vs 16% (grupo 2). No hubo diferencias de inicio de tratamiento renal sustitutivo (TRS) ni mortalidad por cualquier causa.

Conclusiones: El fenotipo metabólico en pacientes con DM2 originó un mayor deterioro de la función renal e incremento de la proteinuria. Por tanto, se debería estratificar a los pacientes con nefropatía diabética para poder optimizar el tratamiento de los factores de riesgo asociados.

18 UTILIDAD CLÍNICA DE NIVELES DE METFORMINA SÉRICOS EN ACIDOSIS LÁCTICA.

D. SIDEL TAMBO¹, P. CASTRO FERNANDEZ¹, V. MORALES ELIPE², A. AMBRÓS CHECA³, LG. PICCONE SAPONARA¹, I. PEREZ LUCENDO⁴, A. ROMERA SEGORBE¹, M. ARAMBARRI SEGURA¹, C. VOZMEDIANO POYATOS¹, A. CARREÑO PARRILLA⁵

¹NEFROLOGÍA. HGUCR (CIUDAD REAL), ²ANÁLISIS CLÍNICOS. HGUCR (CIUDAD REAL), ³INTENSIVOS. HGUCR (CIUDAD REAL), ⁴ANÁLISIS CLÍNICOS. HGUCR (CIUDAD REAL), ⁵NEFROLOGÍA. HGUCR (CIUDAD REAL)

Introducción: La acidosis láctica asociada a metformina (ALAM) es según la última revisión de la Cochrane tan rara que se cuestiona su existencia. No encontrando diferencias entre población DM2 con o sin metformina (4,3 vs 5,4 casos/105/año, Salpeter S). Las guías americanas aconsejan el uso, hasta FGe de 45-30ml/min(ADA,2016). A pesar de lo cual, se siguen recogiendo series de ALAM, que generalmente no incluyen niveles de metformina(M) lo que impide aclarar la utilidad de los mismos en la práctica clínica.

Pacientes y Método: Durante un periodo de una año natural hemos recogido todos los casos de DM2 en tratamiento con M en los que se han determinado niveles de M séricos por la presencia de AL o en los que la alteración del FG reducido recomendaba ajuste de dosis y planteaba sobre-dosificación. El rango terapéutico se ha definido según el Laboratorio de referencia entre 1-2 mcg/mL y los niveles tóxicos >5mcg/mL. Se analizan la relación entre sensibilidad y especificidad, curvas ROC entre la AL y los niveles de metformina al diagnóstico. Se recogen, además datos clínicos, evolutivos y pronósticos.

Resultados: 30 pacientes(p), 17 mujeres, edad x:74,8 años,SD:8,2, 18p ERC(FG<60ml/min), 7p con ERC 4 (FG<35ml/min), dosis X de M: 1,6gr/día, SD:0,5. Casi en un 60% no existían desencadenantes. Del grupo atendido en Urgencias, más de la mitad, 7/13(53,8%) han precisado diálisis ácida, con frecuencia manejo en intensivos al ingreso. Se ha recogido una mortalidad del 23%(3/13) consistente con lo publicado, ninguno de los p en el grupo que ha precisado HD aguda. Los niveles de M se correlacionan negativamente con bicarbonato sérico (p=0,002,-0,87) y positivamente con lactato y Cr plasmática (p=0,002, 0,86 y p=0,02, 0,67). Al analizar los datos de nuestra muestra con el procedimiento ROC para niveles tóxicos M ≥ 5mcg/mL, y presencia de AL, la estimación no paramétrica del área es AUC=0,850 (85%), p=0,004, con un IC95% entre 0,702 y 0,997. S=70,6%, y Sp=88,9%. Con puntos de corte más exigentes,(p.ej.:M≥3mcg/mL), empeora la validez diagnóstica del parámetro: S=76,5%, y Sp=77,7%.

Conclusiones: Los niveles de Metformina son útiles para predecir desarrollo de AL, con el valor de corte de 5 mcg/mL, representando un parámetro analítico de un valor importante en el ajuste y la optimización del uso de M en población con ERC dadas las actuales recomendaciones de las guías internacionales, minimizando el riesgo de desarrollo de la Acidosis Láctica Asociada a Metformina.