



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**TESIS DOCTORAL  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA  
DEPARTAMENT DE MEDICINA  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**ENFERMEDAD RENAL  
EN EL PACIENTE DIABÉTICO.  
UTILIDAD DE LA BIOPSIA RENAL**

*Sheila Bermejo García*

**Directores**

*María José Soler Romeo  
Julio Pascual Santos*

**Tutor**

*Juan Pedro Botet Montoya*

Barcelona, 2020



## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis doctoral ha sido posible gracias al apoyo de muchas personas de mi vida personal y profesional.

A Julio Pascual por confiar en mí desde mis inicios en el mundo de la nefrología como médico residente. Por enseñarme y guiarme profesionalmente, así como exigirme y sacar lo mejor de mí. Por ser co-director de esta tesis.

A todos y cada uno de mis compañeros del Hospital del Mar por enseñarme su visión de la nefrología. Por tan buenos momentos vividos allí, recuerdos que guardo con mucho cariño. Me llevo una enseñanza de cada uno de ellos y por ello, les estoy muy agradecida.

A M<sup>a</sup> José Soler, por ser mi mentora. Por confiar en mí y compartir conmigo el proyecto de investigación. Por tantas guardias juntas, por todas las horas dedicadas, el apoyo recibido y por todo lo que me has enseñado. En gran parte gracias a ti soy la nefróloga que soy actualmente. Por entendernos tan bien desde el principio. Pepa, gracias por dirigir esta tesis y gracias por ser mi amiga.

A todos mis compañeros de Althaia, por acogerme todo este tiempo de médico adjunta con vosotros y considerarme una más del equipo desde el primer día. Por todo el apoyo recibido y la comprensión en momentos personales muy difíciles para mí. Mención especial a Josep M<sup>a</sup> Galcerán, por confiar en mí, por promocionarme y permitirme ejercer la nefrología según mi juicio y criterio.

Finalmente, a mi familia por su apoyo incondicional ahora y siempre. A Víctor, mi compañero de viaje en la vida, por estar siempre a mi lado, a la altura y compartir tantos momentos y por los que están por venir. A mi padre, por todo lo que me ha brindado en esta vida y todos los valores que me ha enseñado. A mi madre, simplemente agradecerle el haber tenido la inmensa suerte de ser su hija. Gracias por enseñarme la verdadera fortaleza y valentía. Mama, estés donde estés, esta tesis es tuya.



## LISTADO DE ABREVIATURAS

**BSRAA:** Bloqueadores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona  
**DM:** Diabetes Mellitus  
**ERC:** Enfermedad renal crónica  
**ERCT:** Enfermedad renal crónica terminal  
**ERD:** Enfermedad renal diabética  
**ET-1:** Endotelina-1  
**EUA:** Excreción urinaria de albúmina  
**FGe:** Filtrado glomerular estimado  
**FSGS:** Glomeruloesclerosis focal y segmentaria  
**GN:** Glomerulonefritis  
**GNMP:** Glomerulonefritis membrano-proliferativa  
**GNPI:** Glomerulonefritis pauci-inmune  
**GPR91:** Proteína G-receptor acoplado específica renal  
**Hb:** Hemoglobina  
**HbA1c:** Hemoglobina glicosilada  
**HIF:** Factor inducible por hipoxia  
**IFTA:** Fibrosis intersticial y atrofia tubular  
**IgA:** Nefropatía IgA  
**IGF-1:** Factor de crecimiento insulínico tipo 1  
**IRA:** Insuficiencia renal aguda,  
**MBG:** Membrana basal glomerular  
**ME:** Microscopia electrónica  
**MO:** Microscopia óptica  
**ND:** Nefropatía diabética  
**NF- $\kappa$ B:** Factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de las células B activadas  
**NIA:** Nefritis intersticial aguda  
**NM:** Nefropatía Membranosa  
**NND:** Nefropatía no-diabética  
**NTA:** Necrosis tubular aguda  
**PA:** Presión arterial  
**PAI-1:** Inhibidor de la activación del plasminógeno 1  
**PKCs:** Proteína kinasa C  
**Pmp:** Pacientes por millón de población  
**RD:** Retinopatía diabética  
**ROS:** Especies reactivas de oxígeno  
**SGLT2:** Co-transportadores de sodio-glucosa tipo 2  
**SRAA:** Sistema renina-angiotensina-aldosterona  
**TGF- $\beta$ 1:** Factor de crecimiento transformante  $\beta$ 1  
**TRS:** Terapia renal substitutiva  
**VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular  
**YLD:** Years lived with disability

## TABLAS Y FIGURAS

### TABLAS

<b>Tabla 1:</b> <i>Evolución de la Diabetes Mellitus en años y las fases correspondientes de la historia natural de la Nefropatía Diabética</i> .....	23
<b>Tabla 2a:</b> <i>Clasificación histopatológica glomerular de la nefropatía diabética según Tervaert</i> .....	25
<b>Tabla 2b:</b> <i>Clasificación histopatológica de las lesiones vasculares e intersticiales en la nefropatía diabética según Tervaert</i> .....	27
<b>Tabla 3:</b> <i>Comparación entre la puntuación mediante la clasificación histológica de Tervaert y el D-Score</i> .....	28
<b>Tabla 4:</b> <i>Objetivo de control glucémico en población general y en pacientes afectados de enfermedad renal crónica</i> .....	31
<b>Tabla 5:</b> <i>Principales características de los estudios en pacientes diabéticos biopsiados y sus hallazgos histológicos</i> .....	36
<b>Tabla 6:</b> <i>Principales estudios en pacientes diabéticos biopsiados y el diagnóstico más frecuente de nefropatía no-diabética</i> .....	37
<b>Tabla 7:</b> <i>Estudios en los que se han buscado factores predictivos de nefropatía no-diabética en pacientes diabéticos</i> .....	38

### FIGURAS

<b>Figura 1:</b> <i>Encuesta Nacional de Salud. España 2017. Evolución de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular más importantes</i> .....	16
<b>Figura 2:</b> <i>Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2017. Causas múltiples de defunción más frecuentes. Porcentajes de causa múltiple y causa básica</i> .....	18
<b>Figura 3:</b> <i>Afectación multi-orgánica de la diabetes mellitus en el cuerpo humano. Principales complicaciones crónicas de la diabetes mellitus</i> .....	19
<b>Figura 4:</b> <i>Fisiopatología de la nefropatía diabética</i> .....	20
<b>Figura 5:</b> <i>Correlación a lo largo de los años de la historia de la nefropatía diabética y la histología, según la clasificación glomerular de Tervaert</i> .....	26
<b>Figura 6:</b> <i>Indicaciones de biopsia renal en los pacientes diabéticos y pros/contras de su realización</i> .....	34

# ÍNDICE





<b>4.2. Factores predictivos de nefropatía no diabética en pacientes diabéticos. Utilidad de la biopsia renal.....</b>	<b>56</b>
<b>4.3. Risk factors for non-diabetic renal disease in diabetic patients.....</b>	<b>67</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>78</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>83</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>92</b>
<b>8. PERSPECTIVAS DE FUTURO.....</b>	<b>93</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>95</b>

## RESUMEN DE LA TESIS

La diabetes mellitus es una enfermedad de una crucial importancia a nivel mundial por su elevada prevalencia y aumento de su incidencia. Una de sus complicaciones más relevantes es el desarrollo de enfermedad renal crónica. La enfermedad renal diabética es la primera causa de inicio de terapia renal sustitutiva en nuestro medio. El uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRAA) ha demostrado un efecto beneficioso en los pacientes diabéticos con afectación renal leve, sin embargo, dicho beneficio en enfermedad renal crónica avanzada no está tan claro. Por otro lado, la presencia de nefropatía diabética y nefropatía no diabética en el paciente afecto de diabetes y afectación renal, y el valor de la biopsia renal, han sido poco estudiados. Estudios recientes sugieren que un porcentaje elevado de pacientes diabéticos con biopsia renal están afectados de nefropatía no diabética.

El objetivo de la presente tesis es profundizar en el conocimiento y manejo de los pacientes diabéticos con enfermedad renal desde dos puntos de vista: 1) evaluar el uso de BSRAA en una cohorte de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica avanzada y 2) evaluar el papel de la realización de biopsia renal en los pacientes diabéticos en cuanto a diagnósticos histológicos, pronóstico renal y supervivencia.

En cuanto al primer punto, hemos analizado una cohorte de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica avanzada. Observamos que los que no recibieron tratamiento con BSRAA tenían una peor función renal en el momento basal. Además, los pacientes tratados con BSRAA no presentaron mayor toxicidad ni más progresión de la enfermedad renal y no evidenciamos diferencias en el pronóstico renal. En referencia al segundo punto, realizamos dos estudios con dos cohortes de diabéticos con biopsia renal en la que evidenciamos que un importante porcentaje de diabéticos tienen lesiones de nefropatía no-diabética (aproximadamente un 60%), siendo las más importantes la nefropatía IgA y la nefroangioesclerosis. Se identificaron los factores predictivos de nefropatía no diabética en el paciente diabético afecto de insuficiencia renal: la edad avanzada, la presencia de microhematuria, la ausencia de retinopatía diabética y el menor tiempo de duración de la diabetes mellitus. Por último, los pacientes diabéticos con nefropatía no diabética, tuvieron un mejor pronóstico renal y mayor supervivencia.



## THESIS SUMMARY

Diabetes mellitus is a disease with worldwide importance due to its high prevalence and increased incidence. One of the complications from diabetes is the development of chronic kidney disease. Diabetic kidney disease is the first cause of end-stage chronic kidney disease known in our environment. The use of renin-angiotensin-aldosterone system blockers (RAASB) has shown a beneficial effect in diabetic patients with renal involvement, however, this benefit in advanced chronic kidney disease is not so clear. On the other hand, the role of performing renal biopsy in diabetic patients is an issue with increased importance over the years; since it has been shown that a significant percentage of patients with diabetes and renal disease with kidney biopsy are affected by non-diabetic renal disease.

The objective of this thesis was to improve the knowledge and management of patients with diabetes and kidney disease from two points of view: first aim) to evaluate the use of RAASB in a cohort of diabetic patients with advanced chronic kidney disease. Second aim) to evaluate the role of renal biopsy in diabetic patients in terms of histological diagnosis, renal prognosis and survival.

Regarding the first aim, we have analyzed a cohort of diabetics with advanced chronic kidney disease. We observed that the patients who did not receive treatment with RAASB had a worse baseline renal function. In addition, patients treated with RAASB did not present more toxicity or more progression of kidney disease than non-treated RAASB patients, and differences in renal prognosis were not observed. In the second aim, we performed two studies with two cohorts of patients with diabetes and kidney biopsy. We showed that an important percentage (approximately 60%) of diabetics have non-diabetic renal disease in the biopsy: IgA nephropathy and nephroangiosclerosis were the most frequent non-diabetic renal disease. Older age, the presence of microhematuria, the absence of diabetic retinopathy and the shorter duration of diabetes mellitus were identified as a risk factors for non-diabetic renal disease. Finally, patients with diabetes and non-diabetic renal disease had a better renal prognosis and survival.



# **INTRODUCCIÓN**

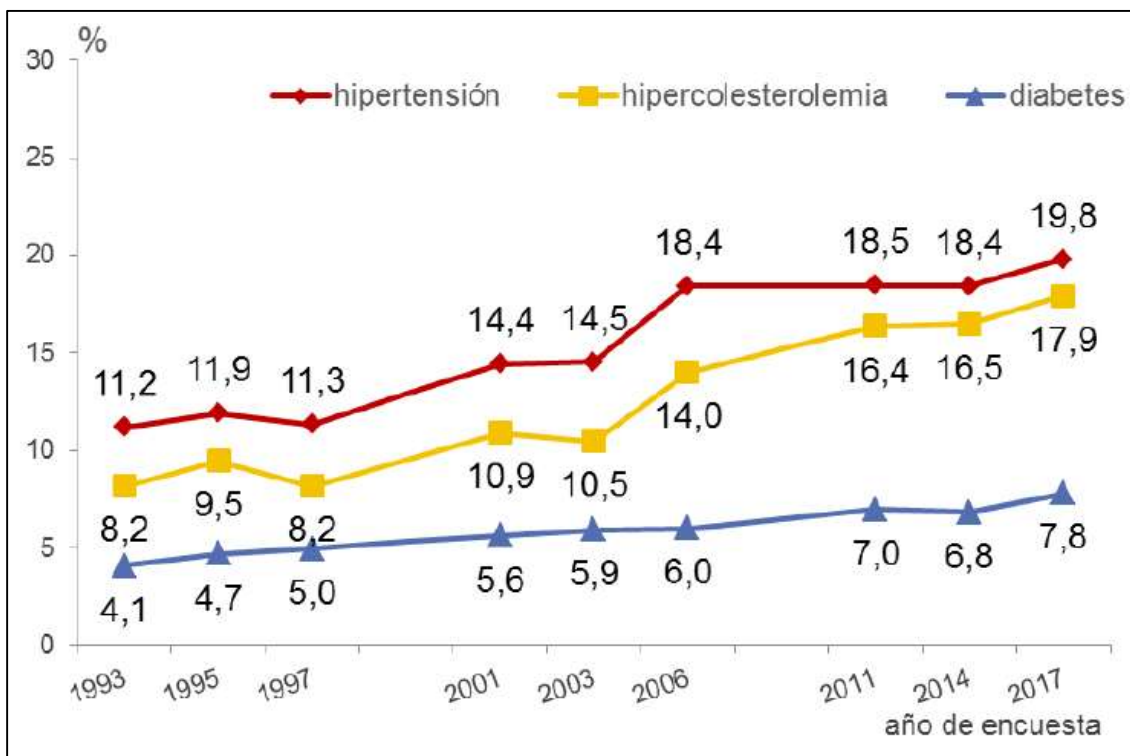
## 1 INTRODUCCIÓN GENERAL

### 1.1 Prevalencia y costes sanitarios de la Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud a nivel mundial. Además, está aumentando su prevalencia de forma exponencial (1)(2). Las razones que explican este hecho son el incremento del sobrepeso y la obesidad, así como las dietas insanas, los hábitos de vida sedentarios y el envejecimiento progresivo de la población. Por otro lado, la DM es una causa importante de enfermedad crónica. En las últimas dos décadas, la DM ha aumentado hasta un 79% como causa de años de vida con discapacidad (las siglas en inglés YLD). En hombres es la segunda causa de YLD y en mujeres la tercera causa, superada por dolor lumbar crónico en ambos sexos y cefaleas en el caso de las mujeres (3). Actualmente, hay unos 500 millones de personas afectas de DM a nivel mundial. Se estima que este número aumentará hasta unos 700 millones en el año 2045 (suponiendo un aumento del 51%). En Europa el aumento será del 15% (de 59 a 68 millones), del 31% (de 163 a 212 millones) en el Pacífico Occidental y en América del Norte de un 33% (de 48 a 63 millones). Sin embargo, en las zonas más subdesarrolladas del planeta se estima que el aumento será mayor: de tal forma que en América del Sur y Central el aumento será del 55% (de 32 a 49 millones), en el Sudeste asiático del 74% (de 88 a 153 millones), en Oriente Medio y norte de África del 96% (de 55 a 108 millones) y, para finalizar, en África general del 143% (de 19 a 47 millones). Además, hay un porcentaje muy importante de pacientes con DM sin diagnosticar, en particular en China, India y Estados Unidos. En África se estima que un 59,7% de casos de DM no están diagnosticados y es, el continente en el que se detecta mayor mortalidad por DM en pacientes por debajo de los 60 años. En Europa, la proporción de DM sin diagnosticar es del 40,7% y el porcentaje de muertes por debajo de 60 años es del 20-30%. El diagnóstico de DM tipo 1 infantil (por debajo de 20 años) es un indicador muy importante de salud a nivel poblacional. Así, el país con mayor número de personas afectas de DM tipo 1 por debajo de 20 años es India con 95,600 casos prevalentes, seguida de Estados Unidos con 94.200 personas. A estos dos países les siguen Brasil, China, Rusia, Reino Unido, Argelia, Alemania, Marruecos y México. Así pues, queda evidenciado que la DM es un problema de salud que afecta a nivel mundial, grave y que su prevalencia aumenta de forma significativa a lo largo de los años (1).



En España, la prevalencia de DM prácticamente se ha duplicado en 25 años: desde el 4.1% en 1993 hasta el 7.8% en 2017. También ha aumentado la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia en una proporción similar (figura 1).



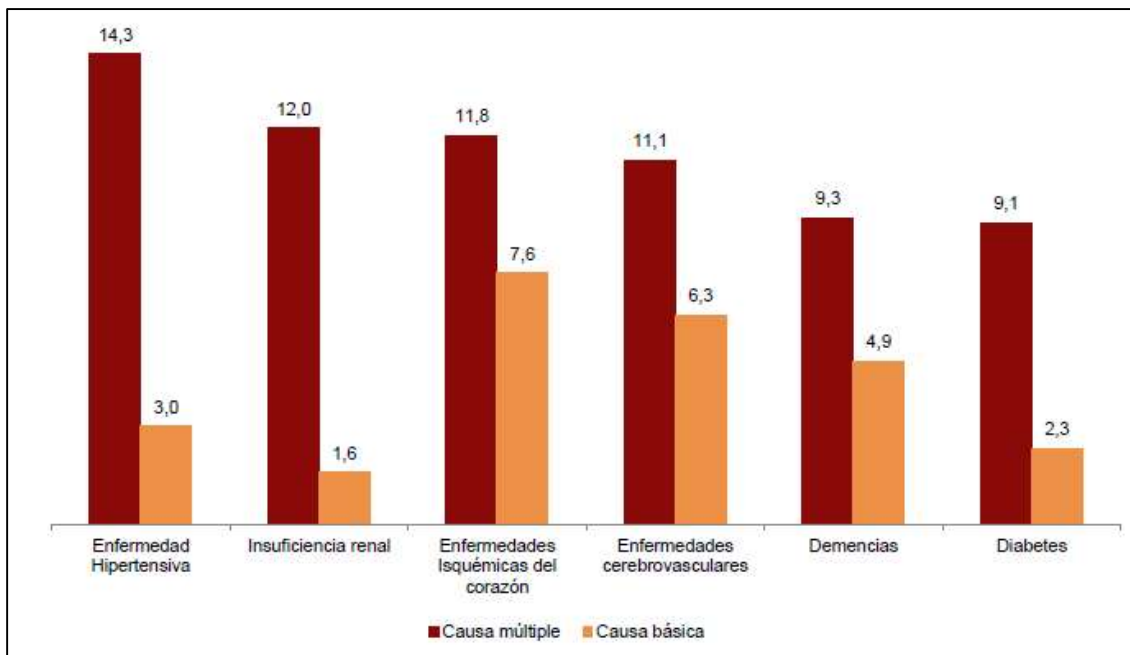
**Figura 1: Encuesta Nacional de Salud. España 2017. Evolución de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular más importantes. Adaptado de (4)**

Este incremento se ha producido en hombres a partir de los 55 años y en mujeres a partir de los 75 años. Además, hay diferencias en cuanto a la clase social: las personas con menor nivel de clase social tienen dos veces mayor probabilidad de presentar DM (9,4%) respecto a las de clase más alta (4,3%) (4). Estas diferencias en la clase social son mayores en las mujeres que en hombres: alrededor de 6 puntos de diferencia entre la clase I y la clase IV en mujeres y en torno a 2-3 puntos en hombres. En cuanto a costes sanitarios, entre un 6,3% y un 7,4% del total del presupuesto sanitario español se destina a la DM (2). El gasto económico de la DM tipo 1 oscila entre 1.292 y 3.311 €/persona/año, y el de la DM tipo 2 entre 381 y 2.560 €/persona/año (5).

## **1.2 Mortalidad de la Diabetes Mellitus**

La mortalidad en adultos con DM es más alta que la de los que no la padecen, tanto en estudios de seguimiento como en transversales. Este hecho se ha demostrado desde hace décadas (6). Dicho aumento de mortalidad se debe a ciertos factores de riesgo tales como la edad de inicio de la DM, el sexo, la duración de la diabetes, la presencia de tabaquismo, hipertensión arterial, hiperlipidemia, sedentarismo, obesidad, el uso de insulina y el mal control de la glucemia.

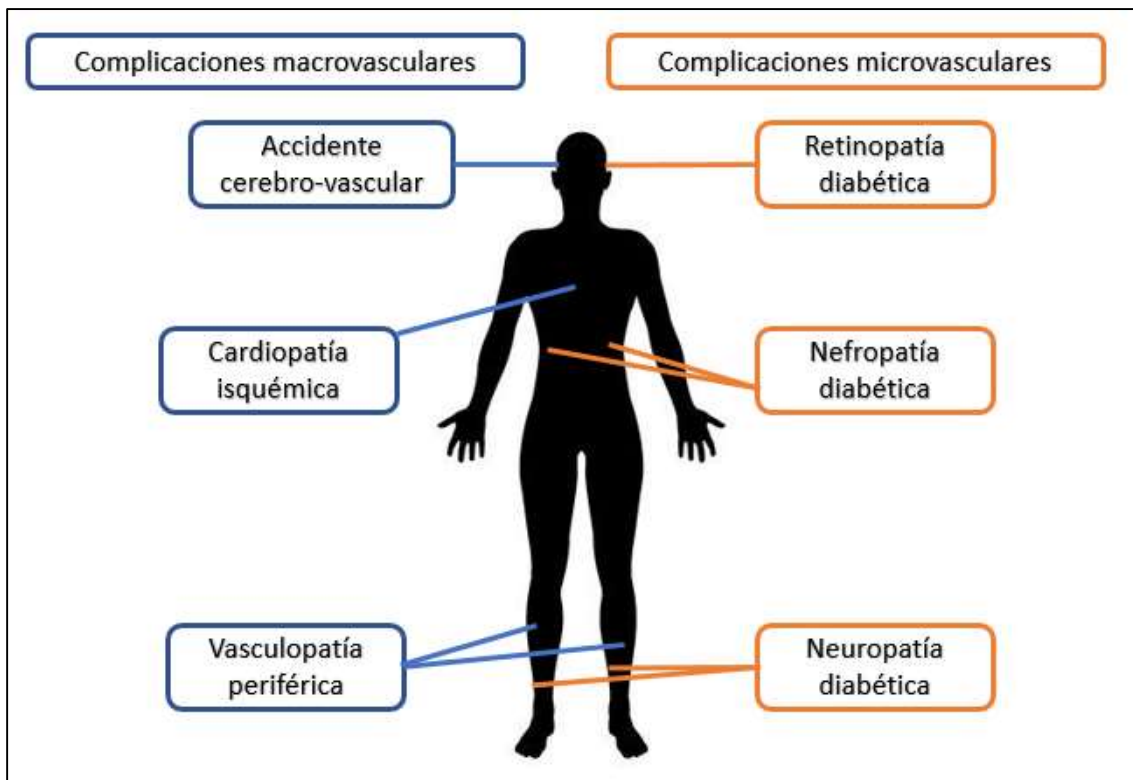
La mortalidad asociada a la DM se debe fundamentalmente a sus complicaciones crónicas, que aumentan el riesgo cardiovascular de los pacientes. Así, la DM se sitúa entre la cuarta y octava causa de defunción en los países desarrollados. A nivel europeo, la tasa oscila entre 7,9 y 32,2 defunciones por 100.000 personas/año, con tendencia al aumento (5). En España, la enfermedad cardiovascular fue la primera causa de muerte en el año 2017. Separada por sexos, la enfermedad cardiovascular se situó como la segunda causa de muerte en varones con 246 muertes por cada 100.000 habitantes, precedida por la causa tumoral; y la primera causa de muerte en mujeres (280 muertes por cada 100.000) (7). Si se analiza según grupos de edad, la enfermedad cardiovascular fue la principal causa de muerte de 40 a 79 años (22,2% del total) y en los mayores de 79 años (33,1% del total). Durante el año 2017, la DM como causa básica de mortalidad se situó en la undécima posición (2,3%). Sin embargo, si se analiza la contribución de la DM en causas múltiples de defunción, se sitúa en la sexta posición, con un 9,1% del total de defunciones (figura 2) (7).



**Figura 2: Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2017. Causas múltiples de defunción más frecuentes. Porcentajes de causa múltiple y causa básica. Adaptado de (7)**

### 1.3 Complicaciones de la diabetes mellitus

Como se ha mencionado, la mortalidad asociada a la DM es básicamente de causa cardiovascular. Este aumento de riesgo se debe a las complicaciones crónicas derivadas de la DM. La DM afecta de forma multiorgánica en el cuerpo humano. Fundamentalmente, existen dos tipos de complicaciones asociadas a la DM: complicaciones macrovasculares y microvasculares (figura 3) (8). Las macrovasculares derivan de la arteriosclerosis progresiva que padecen los pacientes diabéticos, que afecta a los grandes vasos sanguíneos. De este modo, aumenta el riesgo de presentar cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y/o vasculopatía periférica. Las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética) se deben a un aumento de la producción de productos avanzados de la glicosilación secundarios a una exposición crónica a niveles elevados de glucemia. Todo ello, induce un microambiente proinflamatorio y la inducción de estrés oxidativo (9)(10).



**Figura 3: Afectación multi-orgánica de la diabetes mellitus en el cuerpo humano. Principales complicaciones crónicas de la diabetes mellitus.**

#### **1.4 Enfermedad Renal Crónica en el paciente diabético**

Entre un 30-40% de los pacientes con DM tipo 1 o tipo 2, desarrollarán a lo largo de su vida, enfermedad renal crónica (ERC) (11)(12). A su vez, la enfermedad renal diabética (ERD) es la primera causa conocida de ERC terminal incidente (13). La primera causa de inicio de terapia renal sustitutiva (TRS) en Europa en 2016, con 43 pacientes por millón de población (pmp) en el caso de los hombres, y un 22 pmp en el caso de las mujeres (14). En el caso de Cataluña, la DM también es la primera causa conocida de inicio de TRS, con una incidencia en el año 2018 de 36,2 pmp. Sin embargo, en cuanto a los casos prevalentes, la DM es la segunda causa de ERC con 211,7 pmp, únicamente superada por la ERC de causa glomerular, con un 330,8 pmp (13). Probablemente esta diferencia se deba a que los pacientes diabéticos tienen más morbilidad asociada y, por lo tanto, mayor mortalidad que los pacientes afectados de ERC de causa glomerular. Por otro lado, la DM como causa de ERC es más frecuente en el grupo de edad que va desde los 65 años a los 74 años (13).

La afectación renal en el paciente diabético es muy diversa. La ERD corresponde a la afectación renal consecuencia de la DM, sin evidencia histológica. La nefropatía diabética (ND) es el conjunto de los hallazgos histológicos compatibles con afectación de la DM a nivel renal (es decir, que se dispone de una biopsia renal). En último lugar, está la nefropatía no diabética (NND), en la que los hallazgos en la biopsia renal corresponden a una afectación renal diferente de la DM (15).

### 1.4.1 Nefropatía diabética

#### 1.4.1.1 Fisiopatología

La hiperglicemia sostenida en el tiempo produce unos cambios en el riñón que conducen a la fibrosis renal (16). (figura 4)

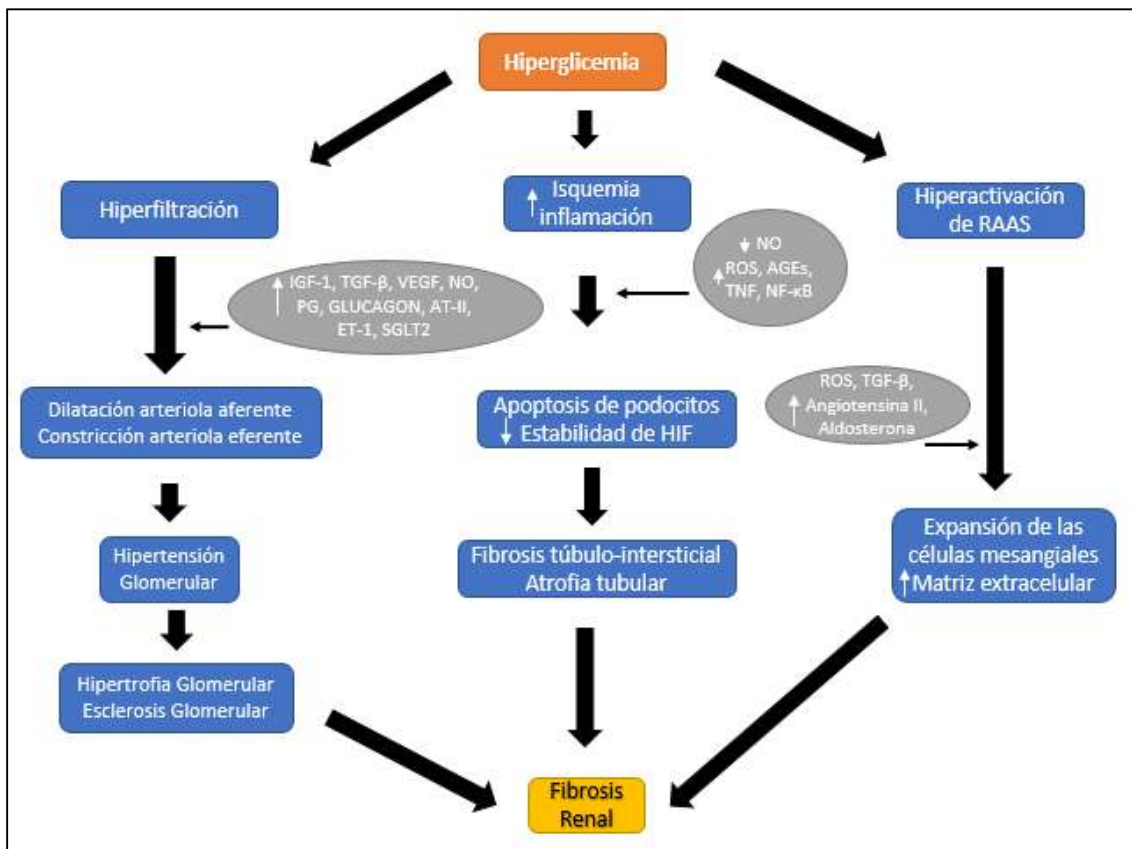


Figura 4: Fisiopatología de la nefropatía diabética. [Modificado de Lin YC y cols. 2018 (16)]

### Cambios Hemodinámicos a nivel renal

La hiperfiltración es la primera consecuencia de los cambios hemodinámicos producidos por la hiperglicemia. Esto se produce por una dilatación de la arteriola aferente mediante agentes vasoactivos, tales como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), glucagón, óxido nítrico, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y las prostaglandinas. El aumento de la filtración provoca que llegue más glucosa al túbulo proximal y se activen los co-transportadores de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). De esta forma, la cantidad de cloruro sódico que llega a la mácula densa disminuye, perpetuándose la dilatación de la arteria aferente por el *feedback* túbulo-glomerular. A su vez, se produce una constricción de la arteriola eferente por el aumento a nivel local de Angiotensina II, que contribuye a los cambios en la autorregulación y conlleva a una hipertensión glomerular (17).

Por otro lado, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria causan de forma independiente daño endotelial mediante mecanismos intracelulares, a través del aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), la activación de la proteína quinasa C (PKCs) y productos avanzados de la glucosilación. Además, la hiperinsulinemia aumenta la secreción de endotelina-1 (ET-1) a nivel endotelial, y como consecuencia, se produce vasoconstricción y disfunción vascular. Además, la activación del receptor A de la endotelina a nivel renal, también produce daño podocitario, estrés oxidativo, inflamación y fibrosis (16)(18).

### Isquemia e inflamación

Las lesiones glomerulares y vasculares en la ND reducen el aporte de oxígeno y como consecuencia se produce hipoxia en la médula renal y disfunción tubular. Sin el aporte de oxígeno adecuado, se produce un aumento de radicales libres que induce la destrucción del tejido renal. En este proceso interviene el factor inducible por hipoxia (HIF). Sin embargo, la hiperglucemia puede interferir en la estabilidad de HIF y facilitar la atrofia tisular (19). Además, diversos metabolitos tóxicos están implicados en el daño renal tisular. Como consecuencia de los niveles sanguíneos elevados de glucosa, se produce a nivel mitocondrial un aumento en la producción de ROS, promoviendo la destrucción podocitaria y su posterior apoptosis. Los productos avanzados de la glicosilación producen una disfunción en las proteínas que como consecuencia daña al metabolismo de la matriz extracelular (20). Por último, el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras

kappa de las células B activadas (NF-κB) está implicado en la regulación de los factores inflamatorios previamente descritos, y se ha asociado con la proteinuria y la inflamación intersticial a nivel renal (21).

#### Hiperactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

La hiperglicemia y los productos avanzados de la glicosilación inducen una expresión de renina y angiotensinógeno en las células renales mediante ROS y la proteína G-receptor acoplado GPR91 específica renal (22)(23). La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) empeora la evolución de la ND (23). La angiotensina II (junto con el factor de crecimiento transformante (TGF-β1)) está involucrada en el proceso de fibrosis tisular, incluyendo disfunción tubular renal y atrofia, reducción del número de pequeños vasos y una hipoxia crónica (24). La aldosterona también juega un papel importante en la fisiopatología de la ND, regulando la expresión genética, incluyendo la sobreexpresión de factores pro-escleróticos como el inhibidor de la activación del plasminógeno 1 (PAI-1) y TGF-β1, promoviendo la infiltración de macrófagos y la consecuente fibrosis renal (25).

#### **1.4.1.2 Historia natural**

La historia natural de la ND está mejor caracterizada en la DM tipo 1 que en la DM tipo 2, ya que el inicio de la enfermedad en la DM tipo 1 es conocido. (2) La primera fase de la ND corresponde a la hiperfiltración, con aumento del filtrado glomerular estimado (FGe) en los primeros cinco años de la evolución de la DM. A nivel clínico, a esta primera fase le sigue la presencia de microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina (EUA) >30 mg/gr), que ocurre a partir de los cinco años de evolución de la DM. Posteriormente, el 80% de los pacientes afectados de DM tipo 1 que tienen microalbuminuria evolucionarán hacia la presencia de macroalbuminuria (EUA >300 mg/gr) entre los 10 y los 15 años de duración de la DM. Una vez que los pacientes presentan macroalbuminuria, se inicia un descenso del FGe entre 2-20 mL/min/año y aparecerá hipertensión arterial. Aproximadamente un 50% de los pacientes con DM tipo 1 y macroalbuminuria progresarán hacia enfermedad renal crónica (ERC) terminal (ERCT) en un período de 10 años aproximadamente, y hasta un 75% en un periodo de 20 años (Tabla 1) (2).

**Tabla 1: Historia natural de la Nefropatía Diabética.**

<b>Años de evolución de la Diabetes Mellitus</b>	<b>Fases de la Nefropatía Diabética</b>
0-5 años	Hiperfiltración (FGe >120 mL/min/m <sup>2</sup> )
5-10 años	Microalbuminuria (EUA 30-300 mg/gr)
10-15 años	Macroalbuminuria (EUA >300 mg/gr)
>15 años	Enfermedad Renal Crónica

La historia natural de la DM tipo 2 está menos establecida, dado que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa cursan de forma indolente y el diagnóstico de la DM se lleva a cabo varios años más tarde. Una proporción importante de pacientes ya presentan micro o macroalbuminuria en el momento del diagnóstico de la DM. Entre un 20-40% de los pacientes con DM tipo 2 que presentan microalbuminuria, progresarán a macroalbuminuria. Sin embargo, 20 años después del inicio de la macroalbuminuria, solo un 20% de los pacientes progresarán a ERCT (2). Diversos estudios muestran que entre el 36% y el 57% de pacientes afectados de DM tipo 2 presentan disminución del FGe con normoalbuminuria (26–32) El fenotipo de afectación renal en los pacientes con DM tipo 2 es muy heterogéneo. Las mujeres pueden evolucionar hacia ERC o ERCT incluso con niveles bajos de albuminuria, y la presencia de obesidad, hipertensión arterial, dislipemia e hiperfiltración son factores de progresión hacia ERC en diabéticos con normoalbuminuria (33).

#### **1.4.1.3 Clasificación histológica**

La evolución clínica previamente descrita en las diferentes fases de la evolución de la ND es consecuencia de cambios histológicos a nivel renal. Los cambios más característicos en las biopsias renales con ND se localizan en el glomérulo, en forma de expansión difusa mesangial y un aumento de la membrana basal glomerular (34)(35). De esta forma, en los primeros ocho años de evolución de la ND, el aumento de la membrana basal glomerular únicamente se logra evidenciar en el microscopio electrónico (36). La expansión difusa mesangial tiene lugar en los primeros cinco años de evolución de la ND y se ha asociado a la presencia de proteinuria (37). Posteriormente, la expansión mesangial progresa y se desarrollan acúmulos nodulares en el mesangio, conocidos como los nódulos de



Kimmelstiel-Wilson (signo patognomónico de la ND). Estos nódulos están presentes en el 25% de las biopsias renales con ND avanzada y son un marcador de mal pronóstico respecto a los pacientes que únicamente presentan expansión mesangial (38). Sin embargo, hay pacientes que evolucionan a ERC con normo-albuminuria o con microalbuminuria. Por lo tanto, los compartimentos extraglomerulares (intersticial y vascular) juegan un papel muy importante en este tipo de pacientes (33)(37)(39).

Con la intención de estratificar el riesgo de evolución a ERC de los pacientes con ND en la biopsia renal, Fioretto y cols. (36) propusieron una clasificación de la ND en la cual se tenían en cuenta los cambios glomerulares, intersticiales y vasculares. La categoría CI corresponde a los pacientes con leves cambios estructurales en los glomerulos, espacio intersticial y/o cambios vasculares. La categoría CII incluye a los pacientes con lesiones típicas de ND a nivel glomerular, túbulo-intersticial y/o vascular. Finalmente, la categoría CIII incluye pacientes con lesiones atípicas a nivel glomerular de ND junto con una desproporción en cuanto a severidad en los otros compartimentos: 1) atrofia tubular, aumento de la membrana basal tubular o fibrosis intersticial; 2) hialinosis arteriolar avanzada a nivel glomerular; y 3) esclerosis glomerular global.

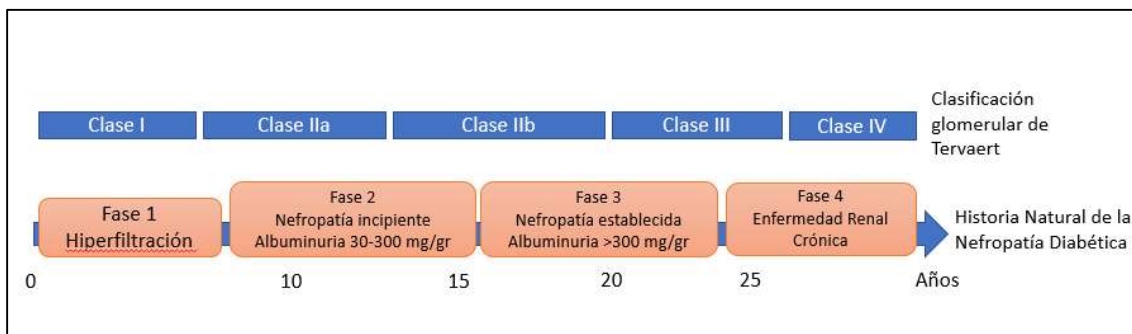
En 2010, Tervaert y cols. (40) proponen una clasificación histológica de la ND en la cual los cambios glomerulares se separaron del resto de compartimentos. (Tabla 2a)

**Tabla 2a: Clasificación histopatológica glomerular de la nefropatía diabética según Tervaert [modificado de Tervaert y cols. 2010 (40) con imágenes de Soler y cols. 2012 (41)].**

Lesiones glomerulares		
Clase	Descripción	Criterios Inclusión
<b>I</b>	Leve o cambios inespecíficos en MO y aumento de la MBG en ME  <i>Microscopio Electrónico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia sin criterios para clase II, III o IV</li> <li>- MBG &gt;395nm en mujeres y &gt;430 nm en hombres</li> </ul>
<b>IIa</b>	Expansión mesangial leve  <i>MO: Tinción de PAS</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia sin criterios para clase III o IV</li> <li>- Expansión mesangial leve en &gt;25% de los glomérulos</li> </ul>
<b>IIb</b>	Expansión mesangial severa  <i>MO: Hematoxilina-Eosina</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia sin criterios para clase III o IV</li> <li>- Expansión mesangial severa en &gt;25% de los glomérulos</li> </ul>
<b>III</b>	Esclerosis nodular (nódulos de Kimmelstiel-Wilson)  <i>MO: Plata-metenamina</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia sin criterios para clase IV</li> <li>- Al menos una lesión compatible con nódulos de Kimmelstiel-Wilson</li> </ul>
<b>IV</b>	Glomeruloesclerosis diabética avanzada  <i>MO: Hematoxilina-Eosina</i>  <i>MO: Tinción de PAS</i>  <i>MO: Tricrómico Masson</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclerosis glomerular en &gt;50% de los glomérulos</li> <li>- Lesiones desde clase I a la III.</li> </ul>

La clase I corresponde a cambios leves, que, aunque no son específicos al microscopio óptico, puede evidenciarse un aumento de la membrana basal glomerular con microscopio electrónico. La clase IIa evidencia una expansión leve de la matriz mesangial y la IIb una expansión severa de la matriz mesangial. La clase III se caracteriza por la presencia de los nódulos de Kimmelstiel-Vilson y la clase IV evidencia una glomerulosclerosis diabética avanzada. La importancia de esta clasificación radica en que se ha demostrado que los pacientes con una clase de Tervaert mayor tienen peor pronóstico renal (42)(43).

Como se ha indicado previamente, existe una correlación entre la afectación histológica a nivel glomerular y la presentación clínica en el paciente según avanza la enfermedad (figura 5) (2,40,44).



**Figura 5: Correlación a lo largo de los años de la historia de la nefropatía diabética y la histología, según la clasificación glomerular de Tervaert [modificado de Bermejo y cols. 2018 (15)].**

De esta forma, la primera fase de hiperfiltración y la segunda fase de microalbuminuria, podría corresponder a la clase I de la clasificación de Tervaert. La clase IIa de Tervaert, consistente en leve expansión mesangial correspondería a la fase de microalbuminuria. La fase 3 de macroalbuminuria e incluso la fase 4 de ERC establecida correspondería con la clase IIb de Tervaert, que se caracteriza por una expansión mesangial severa. La clase III podría corresponder a la fase final de la macroalbuminuria y ERC estable. Finalmente, la presencia de esclerosis avanzada, que sería la clase IV de Tervaert, correspondería a una ERC establecida. Sin embargo, esta correlación es un modelo teórico, dado que no es una relación tan exacta y es difícil establecer correlación con la clínica y la histología (2)(15).

Como se ha comentado previamente, la DM no sólo afecta a nivel glomerular, sino también a nivel del resto de compartimentos renales, tales como el espacio intersticial y el vascular. Por ello, Tervaert y cols. (40) también proponen una puntuación para cada uno de los compartimentos dependiendo del grado de severidad de su afectación (Tabla 2b).

**Tabla 2b: Clasificación histopatológica de las lesiones vasculares e intersticiales en la nefropatía diabética según Tervaert [modificado de Tervaert y cols. 2010 (40)].**

<b>Lesiones intersticiales</b>		
<b>Lesión</b>	<b>Criterios</b>	<b>Puntuación</b>
<b>IFTA</b>	No IFTA	0
	<25%	1
	25-50%	2
	>50%	3
<b>Inflamación intersticial</b>	Ausente	0
	En relación con IFTA	1
	Sin relación con IFTA	2
<b>Lesiones vasculares</b>		
<b>Lesión</b>	<b>Criterios</b>	<b>Score</b>
<b>Hialinosis Arteriolar</b>	Ausente	0
	Al menos un área afectada	1
	Más de un área afectada	2
<b>Presencia de vasos grandes</b>	-	Sí/No
<b>Arteriosclerosis</b>	Sin aumento íntima	0
	Aumento de la íntima menos que la media	1
	Aumento de la íntima más que la media	2

Las lesiones intersticiales fueron clasificadas como fibrosis intersticial y atrofia tubular (siglas en inglés IFTA). Las lesiones vasculares fueron caracterizadas como hialinosis arteriolar y aterosclerosis. Según aumenta el grado de afectación, aumenta la puntuación obtenida, como se indica en la tabla. Mientras algunos autores postulan que este tipo de lesiones tienen importancia en aquellos pacientes con ND que evolucionan a ERC sin albuminuria (15,33,40) otros postulan que la alteración túbulointersticial marca el pronóstico renal en los pacientes afectados de ND (35).

Por todo ello, Hoshino y cols. (45), propusieron un sistema de puntuación conjunta que tuviera en cuenta las lesiones glomerulares, vasculares e intersticiales, llamado D-Score (tabla 3).

**Tabla 3: Comparación entre la puntuación mediante la clasificación histológica de Tervaert y el D-Score [modificado de Bermejo y cols. (15)].**

<b>Clasificación de Tervaert</b>	<b>D-Score</b>
<b>Lesiones glomerulares</b>	
Clase I	0
Clase IIa	3
Clase IIb	4
Clase III	6
Clase IV	6
<b>Fibrosis intersticial y atrofia tubular</b>	
0 (Ausente)	0
1 (Leve)	7
2 (Moderada)	9
3 (Severa)	11
<b>Inflamación intersticial</b>	
0 (Ausente)	0
1 (Leve)	3
2 (Avanzada)	4
<b>Hialinosis Arteriolar</b>	
0 (Ausente)	0
1 (Leve)	0
2 (Avanzada)	3
<b>Arteriosclerosis</b>	
0 (Sin aumento íntima)	0
1 (Leve aumento de la íntima)	0
2 (Gran aumento de la íntima)	1

En este *score*, se aplicó la clasificación glomerular de Tervaert, de tal forma que la puntuación para la clase I, IIa, IIb, III y IV fue 0, 3, 4, 6 y 6, respectivamente. En cuanto al compartimento intersticial, con el 0 de referencia, las clases de IFTA 1, 2, 3 se puntuaron como 7, 9 y 11 respectivamente; y para las clases de inflamación, 1 y 2 fueron 3 y 4. Respecto a la afectación vascular, la puntuación para la hialinosis de clase 2 fue 3, y la arteriosclerosis de clase 2 fue 1. Así, la puntuación obtenida con este D-Score puede ir de 0 a 25 puntos. Se definió como punto de corte para el pronóstico renal el número 15.

De esta forma, los pacientes que obtuvieran una puntuación por encima de 15 tenían peor pronóstico renal (45).

#### **1.4.1.4 Pronóstico renal y supervivencia de los pacientes con nefropatía diabética**

Los pacientes diabéticos con complicaciones crónicas tienen un aumento del riesgo cardiovascular, y de éstos los pacientes que tienen ND aún tienen mayor riesgo (46) (47). A su vez la ND es la primera causa de ERC conocida en nuestro medio (13) como se ha explicado previamente. Así, es importante encontrar marcadores pronósticos clínicos para poder realizar un seguimiento de los pacientes. Como ya hemos visto en la historia natural de la enfermedad, conforme avanza la ND en el tiempo aumenta la EUA. Se ha evidenciado que en las ND demostradas por biopsia renal, los pacientes con mayor proteinuria tienen un peor pronóstico renal, ya sea con función renal normal o alterada (48). En cuanto a los hallazgos histológicos y su pronóstico, la clasificación de Tervaert (40) tiene un gran valor clínico. En cuanto a los hallazgos glomerulares, conforme se avanza en el número de clase, y por tanto con mayor cronicidad en las lesiones, se evidencia un peor pronóstico renal. De igual forma, a medida que aumenta el score de afectación intersticial y la arterosclerosis, se evidencia un peor pronóstico renal (42)(43). Además, la presencia de mesangiolisis, lesiones nodulares y exudativas a nivel glomerular, la presencia de IFTA, arterosclerosis son factores independientes de mal pronóstico renal.

En relación a la supervivencia de estos pacientes con ND demostrada por biopsia renal se ha evidenciado que la presencia de una proteinuria severa, mayor edad, mal control de las cifras de PAS y la presencia de IFTA son factores independientes de mortalidad por cualquier causa (48). Así pues, hay una correlación clara entre los hallazgos clínicos e histológicos de la ND con su pronóstico.

#### **1.4.1.5 Recomendaciones en el cribaje y seguimiento**

Como se ha mencionado previamente, la ND tiene una gran importancia clínica en los pacientes diabéticos, por lo que hacer un cribaje adecuado es esencial en este tipo de población. Las guías clínicas recomiendan que en el caso de los pacientes afectados de DM tipo 1, dicho cribaje debe iniciarse a los 5 años desde el diagnóstico. En cambio, en los pacientes con DM tipo 2 se debe realizar desde el momento del diagnóstico (49–51). Este

cribaje consiste en la determinación analítica del FGe mediante las fórmulas de CKD-EPI, MDRD-4 o Crockcroft-Gault y la determinación de la EUA (microalbuminuria) mediante el cociente albumina/creatinina en orina. Los pacientes con disminución de su función renal y microalbuminuria, tienen un mayor riesgo cardiovascular, por lo que es muy importante realizar este seguimiento de forma adecuada (52). Los pacientes con una albuminuria <30mg/gr y el FGe >60 mL/min se monitorizarán una vez al año; si la albuminuria es >30mg/gr o el FGe<60 mL/min, cada 3-6 meses. Finalmente, cuando el FGe es <30 ml/min o la albuminuria>300 mg/gr se deberá de remitir al especialista en Nefrología para estudio y seguimiento. Una vez el paciente esté en seguimiento por el nefrólogo, se considerará en cada caso la necesidad de realizar biopsia renal o el tratamiento más adecuado según su afectación renal (49–51).

#### **1.4.1.6 Manejo de la Nefropatía diabética**

##### Medidas generales: dieta

En los pacientes afectos de ND y que no requieren diálisis, su ingesta proteica debe de ser de 0.8 gr/Kg de peso corporal al día (50). Este nivel de proteínas, comparado con niveles más elevados, demostró un retraso en el deterioro de la función renal. Niveles más altos de proteínas (>1.3 Kg/día) en la dieta se han relacionado también con un aumento de la albuminuria y por lo tanto, a deterioro de la función renal y aumento del riesgo cardiovascular (53). La restricción del sodio (<2300 mg/día) es útil para el control de la presión arterial y, por lo tanto, disminuye también el riesgo cardiovascular (54). A su vez, en los pacientes que presentan disminución del FGe es recomendable disminuir la ingesta de potasio en aquellos cuyo nivel sérico esté elevado (55)(56).

##### Objetivos de control glucémico

El control de la glucemia es un factor de riesgo modificable para el desarrollo de ERC, por lo tanto, si se logra un buen control paralelamente mejorará la morbimortalidad en los pacientes (57). La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es el parámetro que mejor refleja la glucemia media de los 3 meses previos y predice la aparición de complicaciones relacionadas con la DM (51). Las guías clínicas recomiendan diferentes niveles de control glucémico según edad, antecedentes y la presencia de ERC (Tabla 4).

**Tabla 4: Objetivo de control glucémico en población general y en pacientes afectados de enfermedad renal crónica [Modificado de Bermejo y cols. 2017 (58) en base a las nuevas guías KDIGO 2020 y ADA 2020 (59)].**

	Valor de HbA1c
<b>Pacientes frágiles</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimedicación</li> <li>• Alto riesgo de hipoglucemia</li> <li>• Esperanza de vida limitada</li> <li>• Complicaciones Cardiovasculares</li> <li>• ERC grado 5</li> </ul>	<8%
<b>Objetivo general</b>	<7%
<b>Pacientes NO frágiles</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapia</li> <li>• DM de corta duración</li> <li>• Larga esperanza de vida</li> <li>• Bajo riesgo de hipoglucemia</li> <li>• ERC grado 1-2</li> </ul>	<6,5%

Se establece un objetivo general de HbA1c de <7%. Un valor de HbA1c <6,5% se debe considerar en aquellos pacientes con bajo riesgo de padecer hipoglucemia, breve duración de la DM, DM2 en tratamiento dietético únicamente o en monoterapia con metformina, larga expectativa de vida y sin enfermedad cardiovascular asociada (incluida una ERC leve). Sin embargo, se plantea un nivel de HbA1c <8% en pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, expectativa de vida limitada, enfermedad cardiovascular asociada, polimedicación y con una ERC avanzada (58)(59). Los nuevos fármacos hipoglicemiantes provocan hipoglucemias severas con menor frecuencia, y es esperable que los niveles de hemoglobina glicosilada se reduzcan, mejorando el pronóstico renal y cardiovascular.

En cuanto a los pacientes con ERC, la evidencia de que un tratamiento intensivo tenga efecto en el retraso del descenso del FGe es escasa (49). Además, la propia ERC es un factor de riesgo para padecer hipoglucemia (60). Por todo ello, se recomienda un nivel de HbA1c más alto que en los pacientes con función renal preservada (58).



### Control de la presión arterial

Como ocurre con el control glucémico, lograr un buen control de la presión arterial (PA) en los pacientes con ND logra un retraso en el inicio de la albuminuria y del descenso del FGe (51). A los pacientes con cifras de PA  $>120/80$ mmHg se les recomienda una intervención en los hábitos de vida, en cuanto a pérdida de peso (si hay obesidad o sobrepeso), limitación la ingesta de sodio y potasio, limitación de la ingesta enólica y aumento de la actividad física (61). En general, el objetivo del control de cifras de PA es  $<140/90$ mmHg. Dado que la ND es considerada como una complicación vascular de la DM (61), en los pacientes con ND se pueden considerar objetivos más estrictos, como una PA  $<130/80$ mmHg.

#### **1.4.1.7 Uso de los bloqueadores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**

Como se ha mencionado previamente, el SRAA está hiperactivado en la ND, provocando vasoconstricción, aumento de la reabsorción tubular de sodio, aumento del estrés oxidativo y, finalmente, aumento de la producción renal de citocinas fibrogénicas e inflamatorias. La inhibición de la formación de angiotensina II o su bloqueo a través del receptor tipo 1 mediante bloqueadores del SRAA (BSRAA), es beneficioso en la nefroprotección de los pacientes afectados de ND (62–64). Por otro lado, en un estudio reciente se ha evidenciado que la administración de BSRAA actúa directamente en las células tubulares renales inhibiendo el efecto que crea la hiperglucemia en la producción de factor de crecimiento que estimula a los fibroblastos. De esta forma, los BSRAA actúan directamente en la prevención de la fibrosis renal (65).

En pacientes diabéticos con micro o macroalbuminuria y/o FGe disminuido, se recomienda el uso de fármacos BSRAA (49–51), al haberse evidenciado que reducen la mortalidad, el riesgo cardiovascular y la progresión de la ND en los pacientes diabéticos (1,11,49,50) La administración de estos fármacos retrasa la aparición y el aumento de la albuminuria, reduce su cuantía y enlentece el descenso del FGe (66–68) Sin embargo, en los pacientes normotensos, con EUA negativa y función renal conservada, no se recomienda su uso (50). Además, no se recomienda el uso de doble BSRAA (11)(50) debido a efectos deletéreos a nivel renal en términos de aparición de insuficiencia renal aguda, hipotensión arterial e hiperpotasemia, sin evidencia de beneficios en cuanto a mortalidad y riesgo cardiovascular (69)(70).

Diversos estudios han demostrado que el uso del BSRAA como tratamiento antihipertensivo en los pacientes diabéticos con ND aporta beneficios a nivel renal (62,71–74) Por ejemplo, el estudio RENAAL (62)(74) comparó pacientes diabéticos con ND tratados con losartán y placebo, evidenciando retraso en la progresión de la ERC en los pacientes del grupo tratamiento.

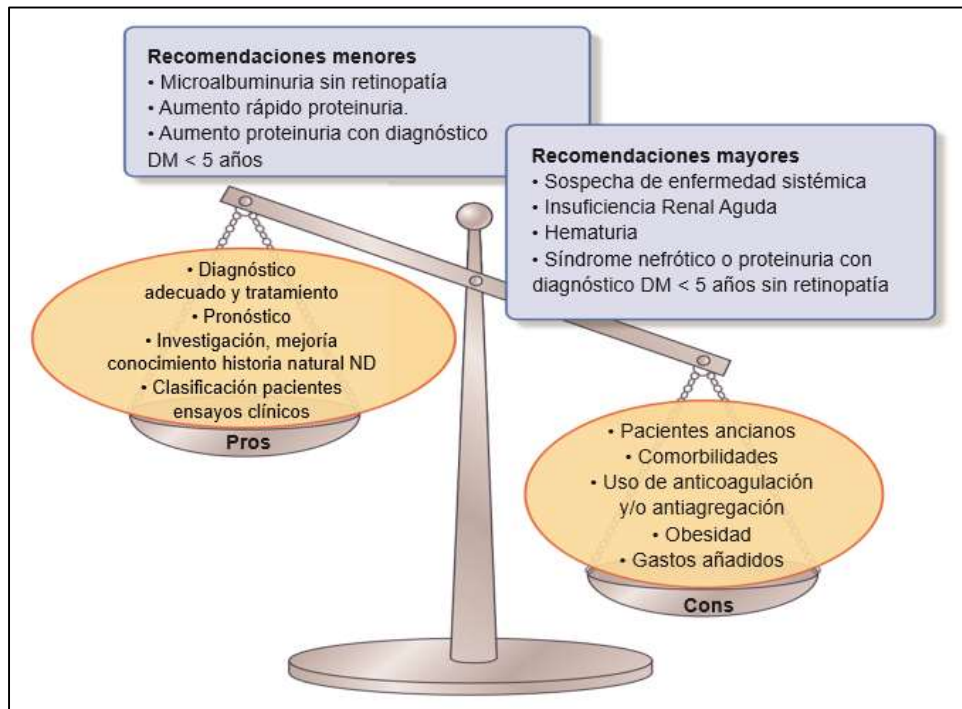
Los estudios que han analizado el efecto del BSRAA en pacientes diabéticos con ERC avanzada presentan resultados heterogéneos (62,63,74–82) En un meta-análisis del efecto del BSRAA en pacientes con ERC grado 3-5 se incluyeron los nueve ensayos clínicos previamente citados, con un total de 9.797 pacientes (83). No se evidenció una mejoría de supervivencia en los pacientes tratados con BSRAA. Tampoco se observó que el uso de BSRAA acelerara el inicio de TRS o tuviera un efecto en cuanto a la evolución del FGe. Por tanto, no se puede responder con la suficiente evidencia si es útil el BSRAA en diabéticos con ERC grado 3-5.

#### **1.4.2 Papel de la biopsia renal en el paciente diabético**

En la última década se ha evidenciado un aumento de diagnóstico de ND en las biopsias renales realizadas en riñón nativo. Si en la década de 1986-1995 la ND constituía un 5,5% del total de las biopsias renales, en la década 2006-2015 este porcentaje aumentó hasta un 19,1% (84). Sin embargo, en Cataluña, en un 81,5% de los casos en los que la causa de ERC se cree que es la DM, el diagnóstico se realiza mediante sospecha clínica, y en solo un 11,8% de los casos, el diagnóstico de la afectación renal por la DM fue a través de biopsia renal (13). Esto se debe a que las indicaciones de biopsia renal en los pacientes diabéticos suelen establecerse en situaciones clínicas en las que se sospecha que la afectación renal es por una causa diferente a la DM (49,50,85) (Figura 6).

Las **indicaciones mayores** de biopsia renal en el paciente afecto de diabetes serían: la sospecha de enfermedad sistémica, la presencia de hematuria (microhematuria o macrohematuria), el fracaso renal agudo, el síndrome nefrótico y la aparición de proteinuria con una DM con menos de cinco años de evolución y sin retinopatía diabética. Por otro lado, las **indicaciones menores** de biopsia renal serían la presencia de microalbuminuria sin retinopatía diabética, un rápido aumento de la proteinuria y si este aumento se produce en una DM con menos de cinco años de evolución (86). A nivel de diagnóstico histológico, las biopsias renales en pacientes diabéticos se pueden clasificar en tres grupos bien diferenciados: nefropatía diabética, nefropatía no-diabética (NND) o

formas mixtas (biopsias en la que hay hallazgos de DM en la biopsia renal y alguna otra entidad del grupo de NND)) (87).



**Figura 6: Indicaciones de biopsia renal en los pacientes diabéticos y pros/contras de su realización [modificado de Bermejo S y cols. 2019 (86)].**

#### 1.4.2.1 Complicaciones asociadas a la biopsia renal

La biopsia renal guiada por ecografía es un procedimiento que ha mejorado en las últimas dos décadas. Sin embargo, es invasivo y no está exento de riesgos asociados. Se ha descrito que un 3% de las biopsias renales presentan hematuria macroscópica como complicación, y requiere transfusión sanguínea un 0,9% de los casos (88). Las complicaciones mayores, con necesidad de embolización de la arteria renal o intervención quirúrgica son raras y la mortalidad es extremadamente rara. El sexo femenino, la edad avanzada, la insuficiencia renal y la presencia de vasculitis son factores de riesgo de complicaciones asociadas a la biopsia renal (89)(90). Estos riesgos asociados no se han visto aumentados en la población diabética, si bien se necesitan más estudios en este tipo de población dado que con frecuencia la DM tipo 2 se asocia con sobrepeso y obesidad, y éstas sí, se han visto asociadas a un mayor riesgo de complicaciones asociadas a la biopsia renal (86). En un reciente estudio, sin embargo, la obesidad (definida con IMC >30 Kg/m<sup>2</sup>) no se identificó como un factor de riesgo para sangrado en la biopsia renal

(90). En pacientes con coagulopatías, hipertensión arterial descontrolada o ausencia de colaboración la realización de la biopsia renal se debería valorar riesgo-beneficio e incluso la realización de una biopsia transyugular (91). Contraindicaciones relativas y con necesidad de individualizar cada caso, serían la uremia elevada, anormalidades anatómicas, tratamientos anticoagulantes, embarazo e infección del tracto urinario (91) (92).

### **1.4.3 La nefropatía no-diabética en el paciente diabético**

En la actualidad el objetivo principal de realizar biopsia renal en los pacientes diabéticos es el diagnóstico de la afectación de NND en el paciente con DM y ERC. Estudios previos han demostrado que aproximadamente dos tercios de los pacientes diabéticos biopsiados tienen una afectación renal en forma de NND, aunque este porcentaje varía en función de la cohorte estudiada (93)(94). Identificar los pacientes afectados de NND permite que pueden beneficiarse de tratamientos específicos para la enfermedad renal que potencialmente pueden mejorar su pronóstico (87).

#### **1.4.3.1 Prevalencia de la nefropatía no-diabética**

Como se ha mencionado previamente, el porcentaje de NND en diabéticos biopsiados varía en función del estudio. La prevalencia de ND varía desde un 6,5% (95) a un 94% (96), la NND de un 3% (97) a un 82,9% (95) y las formas mixtas de un 4% (98) a un 45,5% (99). Sin embargo, cuando analizamos únicamente aquellos estudios con un tamaño muestral mayor de 100 pacientes obtenemos resultados diferentes. (Tabla 5).

**Tabla 5: Principales características de los estudios en pacientes diabéticos biopsiados y sus hallazgos histológicos [Modificado de Bermejo S y cols. 2018 (15)].**

Estudio	Año	Diseño	Población (n)	Diagnóstico histológico		
				DN (%)	NND (%)	Formas mixtas (%)
Imtiaz y cols.(100)	2017	Retrospectivo	206	35,9	42,2	21,8
Liu M y cols.(101)	2014	Retrospectivo	200	46,5	53,5	-
Zhuo y cols.(95)	2013	Retrospectivo	216	6,5	82,9	10,7
Sharma y cols.(93)	2013	Retrospectivo	620	37	36	27
Oh y cols.(102)	2012	Retrospectivo	126	39,7	51,6	8,7
Chong y cols.(103)	2012	Retrospectivo	110	62,7	18,2	19,1
Haider y cols.(104)	2011	Retrospectivo	567	46,6	32	31,4
Chang y cols.(105)	2011	Retrospectivo	119	36,2	53,8	10
Bi y cols.(99)	2011	Retrospectivo	220	54,5	-	45,5
Zhang y cols.(106)	2011	Prospectivo	130	73,9	26,1	-
Zhou y cols.(107)	2008	Prospectivo	110	54,5	45,5	-
Pham y cols.(108)	2007	Retrospectivo	232	27,5	53,2	19,3
Soni y cols.(109)	2006	Retrospectivo	160	27,5	42,5	30
Rychlik y cols.(110)	2004	Retrospectivo	163	42,4	47,5	10,1
Mazzuco y cols.(111)	2002	Retrospectivo	393	39,7	43	17,3
Suzuki y cols.(112)	2001	Retrospectivo	109	73,3	-	26,7

La mayoría de los estudios existentes en pacientes diabéticos biopsiados son de carácter retrospectivo y unicéntricos. El tamaño muestral es variable, entre 109 y 620 pacientes. La prevalencia de NND varía entre 40-50%. El porcentaje de ND es del 35 al 40% y de formas mixtas de ND/NND del 20 al 25%. En lo que respecta a los diagnósticos de NND, la causa más frecuente evidenciada en los estudios es la nefropatía IgA, seguido de la nefropatía membranosa, la glomeruloesclerosis segmentaria y focal y la nefritis intersticial aguda (94) (Tabla 6).

**Tabla 6: Principales estudios en pacientes diabéticos biopsiados y el diagnóstico más frecuente de nefropatía no-diabética [Modificado de Bermejo S y cols. 2018 (15)].**

Estudio	Año	País	NND más frecuente
Liu M y cols.(101)	2014	China	IgA (32,7%), NM (18,7%), FSGS (5,6%)
Zhuo y cols.(95)	2013	China	- Pacientes con edad entre 17-59 años: IgA (29-34%), NM (11-15%), FSGS (8,8-5,4%) - Pacientes con edad >60 años: NM (25,7%), NIA (17%), GNMP (11%)
Sharma y cols.(93)	2013	EEUU	NTA (17-43%), FSGS (13-22%), NAS (19%), IgA (7-11%)
Oh y cols.(102)	2012	Corea del Sur	IgA (16%), MN (11,9%), FSGS (7,6%), MPGN (4,7%)
Chong y cols.(103)	2012	Malasia	NIA (48,8%), NAS (24,4%), Cambios mínimos (7,3%)
Haider y cols.(104)	2011	Austria	FSGS (17%), NIA (13%), IgA (9%), NM (3%)
Chang y cols.(105)	2011	Corea del Sur	NM (32,9%), Cambios mínimos (15,8%), FSGS (11,8%), IgA (11,8%)
Bi y cols.(99)	2011	China	IgA (34%), NM (22%), GN proliferativa-mesangial (14%)
Zhang y cols.(106)	2011	China	IgA (16,9%), NM (6,15%)
Zhou y cols.(107)	2008	China	IgAN (34%), MN (22%), MPGN (14%)
Pham y cols.(108)	2007	EEUU	FSGS (21%), Cambios mínimos (15,3%), IgA (15,3%), NM (13,3%)
Soni y cols.(109)	2006	India	NIA (18,1%), GN post-infecciosa (17,2%), NM (11,2%), FSGS (7,7%)
Rychlik y cols.(110)	2004	República Checa	IgA (15%), NM (12%), GNPI (11,5%)
Mazzuco y cols.(111)	2002	Italia	NM (23,1%), IgA (20,3%), GN post-infecciosa (20,9%), Cambios mínimos (12,4%)
Suzuki y cols.(112)	2001	Japón	IgA (44,8%), GN proliferativa (37,9%), NM (6,9%), NIA (6,9%), FSGS (3,4%)

Si se analizan los diagnósticos de NND en función de la región mundial, se evidencia que en los países asiáticos hay más frecuencia de nefropatía IgA comparado con los estudios americanos o europeos. La glomeruloesclerosis segmentaria y focal es más frecuente en Europa que en Estados Unidos. La glomerulonefritis membrano-proliferativa es más frecuente en la población asiática que en la Europea (94).

#### 1.4.3.2 Factores predictores de nefropatía no-diabética

Con todo lo expuesto previamente, es evidente que es una necesidad poder predecir en un paciente diabético la afectación renal por NND antes de realizar la biopsia renal. Con este

fin, diversos estudios se han centrado en hallar factores predictivos de NND en pacientes diabéticos con biopsia renal (Tabla 7).

**Tabla 7: Estudios en los que se han buscado factores predictivos de nefropatía no-diabética en pacientes diabéticos. [Modificado de Bermejo S y cols. 2018 (15)]**

Estudios	Año	Número de pacientes (n)	Factores predictivos de NND
Imtiaz y cols.(100)	2017	206	Menor duración de DM
Liu y cols.(101)	2014	200	Mayor nivel de Hb, microhematuria, menor duración de DM, Menor nivel de PA, Menor nivel de HbA1c
Horvatic y cols. (113)	2014	80	No-insulinoterapia, ausencia de RD
Sharma y cols.(93)	2013	620	Menor duración de DM
Wilfred y cols.(114)	2013	93	Microhematuria, ausencia de RD
Byun y cols.(115)	2013	110	Ausencia de RD, menor duración de DM, menor nivel de proteinuria, menor nivel de creatinina
Chong y cols.(103)	2012	110	IRA, Ausencia de RD
Bi y cols.(99)	2011	220	Microhematuria, mayor nivel de proteinuria, ausencia de RD
Chang y cols.(105)	2011	119	Mayor nivel de Hb, ausencia de RD, menor duración de DM
Tone y cols.(116)	2005	97	Ausencia de RD, menor duración de DM
Wong y cols.(117)	2002	68	Ausencia de RD
Mak y cols.(118)	1997	51	Microhematuria, menor nivel de proteinuria

En la mayoría de estos estudios se confirmó la menor duración de la DM como un factor predictivo de NND (93,100,101,105,115,116). Otros factores asociados a NND fueron la ausencia de retinopatía diabética (RD) (99,103,113–117), la presencia de microhematuria (99,101,114,118), un menor nivel de presión arterial (101), mayor nivel de hemoglobina (101)(105), menor nivel de hemoglobina glicosilada (101), menor nivel de creatinina (115), mayor proteinuria (99) o la DM sin insulinoterapia (113). Otros estudios hallaron que la NND se relacionó con la presencia de insuficiencia renal aguda (103) o menor proteinuria (118).

La búsqueda de factores predictivos de NND ha motivado la realización de dos metaanálisis de estudios de pacientes diabéticos biopsiados. El primero de ellos incluyó 26 estudios (n=2322 diabéticos) y encontró que la ausencia de RD, menor duración de la

DM, menor nivel de hemoglobina glicosilada y menor nivel de presión arterial se asociaron a NND (119). Tres años más tarde, en el año 2017, Fiorentino y cols. (94) realizaron un segundo metaanálisis de 46 estudios (n=4876 pacientes) y encontraron que un menor nivel de presión arterial sistólica, menor nivel de hemoglobina glicosilada, menor duración de la DM y la ausencia de RD como factores predictores de NND. Sin embargo, el menor nivel de creatinina se asoció a ND y un mayor nivel de creatinina y un menor nivel de FGe se asociaron a formas mixtas.

#### **1.4.3.3 Pronóstico renal y mortalidad de los pacientes con nefropatía no-diabética**

Como se ha mencionado previamente, la indicación más frecuente de biopsia renal en los pacientes diabéticos es la sospecha de una NND. El paciente con NND podría beneficiarse de un tratamiento específico. Por este motivo, diversos estudios se han centrado en analizar diferencias en cuanto a pronóstico renal en pacientes diabéticos biopsiados según el diagnóstico en la biopsia renal (ND, NND o formas mixtas) (105,115,117,120). En todos ellos, el análisis univariado mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier evidenció un mejor pronóstico renal (necesidad de TRS) en aquellos pacientes con NND. En dos estudios se realizó un análisis multivariado de regresión de Cox en busca de factores de riesgo de inicio de TRS. En ninguno de ellos, se halló la afectación de NND o ND en la biopsia renal como factor de riesgo independiente para inicio de TRS (105)(117). De la misma forma que se puede deducir que un diagnóstico diferente a ND confiere un mejor pronóstico renal, se podría pensar que también confiere una mejor supervivencia. Sin embargo, hasta la fecha no existen estudios que lo hayan analizado.



## **HIPÓTESIS**

## **2 HIPÓTESIS**

La hipótesis de la presente tesis es que el análisis observacional retrospectivo de cohortes de pacientes diabéticos con enfermedad renal permite avanzar en el conocimiento de nuestra capacidad terapéutica y pronóstica. Por un lado, este análisis permite comprobar si el tratamiento con bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona es seguro y beneficioso en el paciente diabético con enfermedad renal, y por otro permite predecir la existencia de nefropatía no diabética en la biopsia renal a partir de un conjunto de variables clínicas, que además pueden tener capacidad pronóstica.

## **OBJETIVOS**

### 3 OBJETIVOS

#### PRINCIPAL:

- Establecer si el tratamiento con BSRAA es seguro y eficaz en una población de pacientes diabéticos con enfermedad renal, y si es posible predecir clínicamente la existencia de nefropatía no diabética en esta población.

#### SECUNDARIOS:

1. Determinar la prevalencia de pacientes diabéticos tratados con BSRAA según el grado de ERC.
2. Estudiar el perfil de seguridad del uso de BSRAA en ERC grados 4 y 5.
3. Evaluar la prevalencia y tipos de nefropatía no diabética comprobada histológicamente en una amplia cohorte de pacientes diabéticos con enfermedad renal.
4. Analizar posibles diferencias en el pronóstico renal y la supervivencia según el diagnóstico histológico obtenido en la biopsia renal.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **4 MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con enfermedad renal diabética avanzada**

Sheila Bermejo, Carles Oriol García, Eva Rodríguez, Clara Barrios, Sol Otero, Sergi Mojal, Julio Pascual, María José Soler.

*Nefrología. 2018 Mar - Apr;38(2):197-206.*

*doi: 10.1016/j.nefro.2017.07.003.*

## Original

# Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con enfermedad renal diabética avanzada

Sheila Bermejo<sup>a,b</sup>, Carles Oriol García<sup>a</sup>, Eva Rodríguez<sup>a,c</sup>, Clara Barrios<sup>a,c</sup>, Sol Otero<sup>d</sup>, Sergi Mojal<sup>c</sup>, Julio Pascual<sup>a,c</sup> y María José Soler<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Fundació Althaia, Manresa, Barcelona, España

<sup>c</sup> Fundació IMIM, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Nefrología, Consorci Sanitari del Garraf, Vilanova i la Geltrú, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 29 de marzo de 2017

Aceptado el 14 de julio de 2017

On-line el 6 de noviembre de 2017

## Palabras clave:

Diabetes mellitus  
Enfermedad renal diabética  
Bloqueo del sistema  
renina-angiotensina-aldosterona  
Enfermedad renal crónica

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** La enfermedad renal diabética es la primera causa de enfermedad renal crónica terminal en nuestro medio. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRAA) enlentece la progresión de la enfermedad renal diabética. Nuestros objetivos son: estudiar pacientes tratados con BSRAA, comparando su evolución según el filtrado glomerular, su perfil de seguridad y si se asocia a una progresión mayor de la enfermedad renal crónica.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo de 197 pacientes con enfermedad renal diabética. Se dividieron en tres grupos según tratamiento: pacientes que no recibieron BSRAA (no BSRAA), pacientes que en algún momento lo recibieron (BSRAA discontinuado) y pacientes que recibieron BSRAA (BSRAA mantenido). Se estudiaron características clínicas y analíticas: función renal, ionograma, hemoglobina glicosilada, filtrado glomerular según CKD-EPI y MDRD. Analizamos su evolución (basal, año y 3 años) en relación con el grupo de tratamiento, supervivencia, factores de riesgo y pronóstico renal.

**Resultados:** Los pacientes no BSRAA presentaron en el momento basal peor función renal y edad más avanzada ( $p < 0,05$ ) en comparación con los que recibieron BSRAA. Los pacientes que recibieron BSRAA no mostraron mayor toxicidad, ni más progresión de la enfermedad renal crónica, y no evidenciamos diferencias en el pronóstico renal. La mortalidad fue mayor en pacientes no BSRAA, de mayor edad y peor función renal ( $p < 0,05$ ). En el análisis multivariado los factores de riesgo de mortalidad fueron edad avanzada y peor función renal.

**Conclusiones:** El tratamiento con BSRAA es más frecuente en pacientes con  $FG \geq 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . No observamos diferencias en la evolución de la función renal entre los tres grupos. La mayor mortalidad observada en pacientes que no recibieron BSRAA se relacionó con la edad avanzada y peor función renal.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [msoler@parcdesalutmar.cat](mailto:msoler@parcdesalutmar.cat) (M.J. Soler).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.07.003>

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## The renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with advanced diabetic kidney disease

### ABSTRACT

#### Keywords:

Diabetes mellitus  
Diabetic kidney disease  
Renin-angiotensin-aldosterone system blockade  
Chronic kidney disease

**Background and objectives:** Diabetic kidney disease is the leading cause of end-stage chronic kidney disease. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade has been shown to slow the progression of diabetic kidney disease. Our objectives were: to study the percentage of patients with diabetic kidney disease treated with RAAS blockade, to determine its renal function, safety profile and assess whether its administration is associated with increased progression of CKD after 3 years of follow-up.

**Materials and methods:** Retrospective study. 197 diabetic kidney disease patients were included and divided into three groups according to the treatment: patients who had never received RAAS blockade (non-RAAS blockade), patients who at some point had received RAAS blockade (inconstant-RAAS blockade) and patients who received RAAS blockade (constant-RAAS blockade). Clinical characteristics and analytical variables such as renal function, electrolytes, glycosylated haemoglobin and glomerular filtration rate according to chronic kidney disease -EPI and MDRD formulas were assessed. We also studied their clinical course (baseline, 1 and 3 years follow-up) in terms of treatment group, survival, risk factors and renal prognosis.

**Results:** Non-RAAS blockade patients had worse renal function and older age ( $p < 0.05$ ) at baseline compared to RAAS blockade patients. Patients who received RAAS blockade were not found to have greater toxicity or chronic kidney disease progression and no differences in renal prognosis were identified. Mortality was higher in non-RAAS blockade patients, older patients and patients with worse renal function ( $p < 0.05$ ). In the multivariate analysis, older age and worse renal function were risk factors for mortality.

**Conclusions:** Treatment with RAAS blockade is more common in diabetic kidney disease patients with  $eGFR \geq 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. In our study, there were no differences in the evolution of renal function between the three groups. Older age and worse renal function were associated with higher mortality in patients who did not receive RAAS blockade.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una pandemia con 415 millones de afectados en el mundo. Según las proyecciones de la Federación Internacional de Diabetes se espera que esta cifra aumente hasta 642 millones en 2040, en su gran mayoría en países en desarrollo<sup>1</sup>.

La DM reduce significativamente la esperanza de vida, siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa de mortalidad<sup>1,2</sup>. El 30% de los pacientes con DM tipo 1 y el 10-40% de los pacientes con DM tipo 2, desarrollarán a lo largo de su evolución enfermedad renal diabética (ERD), que en su estadio más avanzado dará lugar a la enfermedad renal crónica (ERC) terminal que precisa terapia renal sustitutiva (TRS)<sup>1</sup>. La ERD es una de las principales causas de ERC avanzada y TRS. En Cataluña, esta supone la segunda causa de inicio de TRS, con una incidencia de un 22%<sup>3</sup>. A los 10 años del diagnóstico de DM2 un 25% presentará microalbuminuria, un 5% presentará macroalbuminuria y un 0,8% elevación de creatinina o insuficiencia renal avanzada<sup>4</sup>.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está especialmente implicado en la regulación cardiorrenal del paciente con DM. La angiotensina II, actuando en receptores tipo 1 (AT1), ejerce múltiples efectos: induce vasoconstricción,

aumenta la reabsorción tubular de Na<sup>+</sup>, aumenta el estrés oxidativo, y favorece la producción renal de citocinas fibrogénicas e inflamatorias. Así, la inhibición de su formación o el bloqueo de su acción a través del receptor tipo 1 de la angiotensina II han demostrado ser beneficiosos en la protección cardiorrenal en el paciente afecto de ERD<sup>5-7</sup>.

Debido a la capacidad de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA2) para reducir al mismo tiempo la mortalidad, el riesgo cardiovascular y la progresión de la nefropatía, la mayoría de las directrices renales actuales recomiendan estos fármacos de primera línea para los pacientes diabéticos con ERC<sup>1,8-10</sup>. En la ERD los efectos renoprotectores del bloqueo del SRAA (BSRAA) son superiores al de otros fármacos antihipertensivos. El BSRAA mediante la administración de IECA o ARA2 retrasa la aparición y el aumento de albuminuria, reduce su cuantía y enlentece el deterioro del filtrado glomerular (FGe)<sup>11-13</sup>. No obstante, en la actualidad el nivel de evidencia del potencial efecto beneficioso es bajo en los pacientes con ERC avanzada<sup>14,15</sup>.

Pese a los efectos antiproteinúricos del BSRAA, muchos pacientes diabéticos que reciben este tratamiento no se logra frenar la progresión de la nefropatía, por lo que se buscan estrategias a fin de conseguir una modulación del SRAA más eficaz o estrategias independientes del SRAA. Del mismo



modo, la tendencia clínica habitual es retirar dichos fármacos en pacientes con FGe < 30 mL/min, es decir ERC estadios 4-5. Un estudio con tamaño muestral pequeño mostró que la retirada de los BSRAA, IECA/ARA2 en pacientes con ERC avanzada (46% diabéticos) retrasa la necesidad de TRS<sup>16</sup>. A destacar que la mayoría de los pacientes presentaban edad avanzada (media 73 años) y algunos enfermedad renovascular. Además, se observó un aumento no significativo de la proteinuria<sup>17</sup>. Por tanto, el efecto beneficioso del BSRAA en pacientes con ERD avanzada es controvertido. Nos proponemos revisar pacientes con ERD para determinar el porcentaje de estos que son tratados con BSRAA, comparando los porcentajes según FGe mayor o menor a 30 mL/min y estadio de ERC. A su vez, estudiamos el perfil de seguridad de estos fármacos y si la administración de bloqueantes del SRAA se asocia a una progresión mayor o no de la ERC y a un mejor pronóstico vital.

## Material y métodos

### Selección de la muestra

Estudio observacional y retrospectivo en el cual se han incluido 197 pacientes en seguimiento por ERD desde el año 2009 hasta el 2014. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años que presentan DM tipo 2 y ERD (ERC  $\leq$  60 mL/min y/o albuminuria  $\geq$  30 mg/g en dos determinaciones), los cuales han sido o son seguidos en consultas externas del servicio de Nefrología del Hospital del Mar como mínimo por un año. Los criterios de exclusión fueron pacientes menores de 18 años, ausencia de ERD y seguimiento inferior a un año.

### Variables clínicas

Los datos del estudio se recogieron de la historia clínica de los 197 pacientes afectados de DM tipo 2. Las variables estudiadas fueron la edad, el sexo, la raza del paciente y el tiempo de evolución de la diabetes. Se recogieron parámetros de función renal como creatinina o urea, la estimación de la tasa de FGe se ha llevado a cabo con las fórmulas MDRD y CKD-EPI. Estudiamos la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como marcador de control glucémico. También se estudió la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD) y el tratamiento con hipotensores, principalmente BSRAA (IECA, ARA2, antialdosterónicos). Se evaluaron las causas de retiradas de BSRAA, ya sea en forma de deterioro de función renal (disminución de un 30% del FGe o aumento de un 30% de la creatinina sérica), hiperpotasemia (potasio sérico por encima de 5,5 mEq/l) y otras causas. Además se estudiaron las complicaciones aparecidas en el periodo (cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, retinopatía diabética y vasculopatía periférica) en el transcurso del seguimiento y la necesidad de TRS, bien en forma de trasplante renal, hemodiálisis o diálisis peritoneal. Finalmente, también se registró la mortalidad durante el seguimiento del paciente.

Todos los parámetros analíticos y tratamientos fueron recogidos en el momento basal, al año y a los tres años de seguimiento, considerándose para el estudio el momento basal la primera visita en CCEE de nefrología. Para la

interpretación de los datos dividimos a los participantes en tres grupos según la pauta de tratamiento con BSRAA: pacientes que nunca han recibido tratamiento (no BSRAA) (n=42), pacientes que recibieron BSRAA en algún momento del seguimiento (BSRAA discontinuado) (n=73) y pacientes que siguieron tratamiento con BSRAA durante todo el periodo de seguimiento (BSRAA-mantenido) (n=82). En relación al FGe los participantes fueron divididos en dos grupos: < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> o estadio 4/5 de ERC (n=60) y  $\geq$  30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (n=137).

### Análisis estadístico

El procesamiento y análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS<sup>®</sup> versión 19.0. Las variables cuantitativas de distribución normal se presentan como media y desviación estándar. Las variables que no siguieron una distribución normal se presentan como mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se expresan como porcentaje. Se ha utilizado el test de chi cuadrado para la comparación de variables cualitativas y para la comparación de las medias entre dos muestras usamos la t-Student para datos independientes y U Mann-Whitney en caso de no normalidad de la variable. Para la comparación entre medias con más de dos categorías se ha utilizado el test de ANOVA, junto a la prueba de Tukey para comparaciones múltiples entre diferentes grupos. En cuanto al análisis de supervivencia y el inicio de tratamiento renal sustitutivo se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y test de Log-Rank. Se realizó un análisis de regresión multivariable Cox de riesgos proporcionales para evaluar los factores de riesgo de mortalidad ajustados por las siguientes variables: edad, función renal, antecedentes de cardiopatía isquémica, antecedente de accidente cerebrovascular, antecedente de vasculopatía periférica, antecedente de retinopatía diabética, sexo y tratamiento con BSRAA. Se consideró significación estadística cuando la p fue menor de 0,05.

## Resultados

### Características de la población

Se analizaron 197 pacientes con una edad media de 70  $\pm$  9 años, de estos el 60% eran varones (n=118). En la [tabla 1](#) se muestran las características basales, los parámetros analíticos referentes a función renal y los parámetros relacionados con la enfermedad diabética en la totalidad de la muestra estudiada y dividido según los grupos establecidos de FGe. Como se muestra, la totalidad de los pacientes realizaba tratamiento antihipertensivo de base. Al inicio del periodo de seguimiento 60 (30,5%) pacientes presentaban un FGe < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Media de PAS 146  $\pm$  21 mmHg y PAD 72  $\pm$  13 mmHg, una hemoglobina glicosilada (HbA1c) 7,6  $\pm$  1,6% y hemoglobina media 12,3  $\pm$  1,6 g/dl. La media de FGe MDRD fue de 40  $\pm$  11 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, y FGe CKD-EPI 37,6  $\pm$  14 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. La media de duración de la DM fue de 16  $\pm$  10 años y la presencia de retinopatía diabética fue en 164 pacientes (83,2%). La proteinuria media fue 676 (52-9632) mg/24 horas, el cociente albuminuria (MAU/Cr) 175,5(1,3-4920) mg/g y la creatinina sérica 1,79  $\pm$  0,6 mg/dl. Los niveles medios

**Tabla 1 – Características demográficas, clínicas y analíticas basales de la población**

	Total (n = 197)	FGe < 30 (n = 60)	FGe ≥ 30 (n = 137)	P
<b>Características</b>				
Sexo (varones/mujeres)	118 (60%)/79 (40%)	27 (45%)/33 (55%)	91 (66%)/46(34%)	<b>0,007</b>
Edad primera visita (años)	70 ± 9	75 ± 8	68 ± 10	<b>&lt; 0,001</b>
Hipertensión arterial en tratamiento	100%	100%	100%	0,518
Presión arterial sistólica (mmHg)	146 ± 21	148 ± 27	145 ± 18	0,464
Presión arterial diastólica (mmHg)	72 ± 13	69 ± 14	73 ± 13	0,058
Duración de la DM (años)	16 ± 10	16 ± 11	16 ± 9	0,808
Retinopatía diabética	164 (83,2%)	51 (85%)	113 (82,5%)	0,836
<b>Parámetros bioquímicos</b>				
Creatinina (mg/dl)	1,79 ± 0,6	2,33 ± 0,6	1,55 ± 0,3	<b>&lt; 0,001</b>
Urea (mg/dl)	86,3 ± 35	108,5 ± 35	76,4 ± 29,7	<b>&lt; 0,001</b>
Hemoglobina (g/l)	12,3 ± 1,6	11,9 ± 1,7	12,5 ± 1,6	<b>0,024</b>
HbA1c(%)	7,6 ± 1,6	7,5 ± 1,8	7,6 ± 1,5	0,575
Sodio (mmol/l)	141,5 ± 3,1	141,8 ± 3,3	141,3 ± 3,03	0,347
Potasio (mmol/l)	4,8 ± 0,56	4,8 ± 0,77	4,79 ± 0,47	0,864
Filtrado glomerular-MDRD (mL/min)	40 ± 11	27,6 ± 6	44 ± 8,8	<b>&lt; 0,001</b>
Filtrado glomerular-CKD-EPI (mL/min)	37,6 ± 14	23,8 ± 4,5	43,7 ± 12,4	<b>&lt; 0,001</b>
Proteinuria <sup>a</sup> (mg/día)	676 (52-9.632)	772 (52-5.850)	556 (86-9.632)	<b>0,319</b>
Alb/Cr <sup>a</sup> (mg/g)	175,5 (1,3-4.920)	422,75 (2-4.920)	151 (1,3-1.237)	<b>0,016</b>

Alb/Cr: cociente albúmina/creatinina; DM: diabetes mellitus; FGe: filtrado glomerular estimado; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

<sup>a</sup> Resultados expresados como mediana más rango intercuartílico.

de sodio y potasio fueron de 141,5 ± 3,1 mmol/l y 4,8 ± 0,6 mmol/l, respectivamente.

Es de interés destacar que los pacientes en estadios 4/5 presentaron una edad media mayor que la de los pacientes con FGe ≥ 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (p < 0,001). La distribución del sexo fue diferente según función renal: en los de FGe ≥ 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> la mayoría fueron hombres, mientras que con FGe < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> la mayoría fueron mujeres. A su vez, los pacientes con FGe < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (n = 60), presentaron menor hemoglobina que aquellos con un FGe ≥ 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (n = 137) (p = 0,024). Se observó una tendencia a menor HbA1c en pacientes con FG < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

#### **Tratamiento con bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes afectados de enfermedad renal diabética**

En el momento basal del estudio, primera visita al Servicio de Nefrología, un 62% (n = 122) de pacientes seguía tratamiento con BSRAA, este número disminuye al año de seguimiento (53%; n = 105). A los 3 años de seguimiento un 50,3% de los pacientes recibían BSRAA (n = 80).

La **tabla 2** recoge la distribución del tratamiento según el diferencial del FGe con las fórmulas MDRD y CKD-EPI entre el basal y el año de seguimiento y el basal y el tercer año de seguimiento. No se observaron diferencias en cuanto a la disminución de FGe entre los grupos estudiados. No obstante, sí que presentaron diferencias significativas entre las tasas de FGe entre los grupos de tratamiento en los tres puntos de estudio (p < 0,001 en los tres casos), presentando aquellos pacientes con FG < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> menor frecuencia de tratamiento que los pacientes con FGe ≥ 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Asimismo, según resultados espera-

dos la frecuencia de retirada fue muy superior en pacientes con FGe < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (p = < 0,001).

#### **Diferencias entre pacientes según el tratamiento con bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

Los parámetros bioquímicos se compararon con los tres grupos de tratamiento mediante la realización de un ANOVA de un factor y test de Tukey, si se observaban diferencias estadísticamente significativas. Las determinaciones de PAS y PAD, no mostraron diferencias estadísticamente significativas al compararlas con los grupos de tratamiento, a excepción de la PAD del primer año de seguimiento (p = 0,007). Observamos que los pacientes que no recibieron en ningún momento del seguimiento BSRAA presentaron peor función renal. Dichas diferencias ya se observaban en el momento basal, desde el inicio del seguimiento por nefrología (**tabla 3**). Así, la creatinina estaba disminuida en los pacientes que recibían BSRAA siempre en comparación con los pacientes que no recibieron BSRAA durante periodo de seguimiento o bien lo recibieron en algún momento de la observación. Dichas diferencias se observaron en el momento basal, al año y a los 3 años de seguimiento (**fig. 1A**). Sorprendentemente, no se encontraron diferencias en la proteinuria entre los diferentes grupos según el BSRAA. Se observó incremento en el potasio sérico en pacientes del grupo BSRAA mantenido y no BSRAA, y en cambio una disminución en los pacientes del grupo BSRAA discontinuado (**fig. 1D**).

#### **Evolución de la función renal y otros parámetros durante el periodo de seguimiento según bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

Las variaciones del FGe calculado con ambas fórmulas a lo largo del seguimiento en función del grupo de tratamiento se

**Tabla 2 – Diferencias de filtrado glomerular según grupo de tratamiento**

	Grupo de tratamiento	Media $\pm$ SD	p
FGe1CKD-EPI-dife	No BSRAA	-2,43 $\pm$ 7,88	0,536
	BSRAA discontinuado	-1,96 $\pm$ 9,3	
	BSRAA mantenido	-0,15 $\pm$ 10,66	
	Total	-1,2 $\pm$ 9,6	
FGe3CKD-EPI-dife	No BSRAA	-7,52 $\pm$ 11,00	0,196
	BSRAA discontinuado	-6,3 $\pm$ 12,55	
	BSRAA mantenido	-2,32 $\pm$ 11,35	
	Total	-4,98 $\pm$ 11,89	
FGe1MDRD-dife	No BSRAA	-3,61 $\pm$ 6,52	0,41
	BSRAA discontinuado	-2,4 $\pm$ 7,7	
	BSRAA mantenido	-0,5 $\pm$ 8,4	
	Total	-1,9 $\pm$ 7,8	
FGe3MDRD-dife	No BSRAA	-8,12 $\pm$ 10,20	0,09
	BSRAA discontinuado	-6,9 $\pm$ 12,4	
	BSRAA mantenido	-3,3 $\pm$ 10,60	
	Total	-5,7 $\pm$ 11,4	

Comparación de medias a través del test ANOVA de un factor. Se consideran significativos los valores  $p < 0,05$ .

FGe1CKD-EPI-dife: diferencias en las tasas de filtrado glomerular estimadas con la fórmula CKD-EPI, entre el momento inicial y el año de seguimiento; FGe3CKD-EPI-dife: diferencias en las tasa de filtrado glomerular estimadas con la fórmula CKD- EPI entre el momento inicial y el tercer año de seguimiento; FGe1MDRD-dife: diferencias en las tasas de filtrado glomerular estimadas con la fórmula MDRD, entre el momento inicial y el año de seguimiento; FGe3MDRD-dife: diferencias en las tasa de filtrado glomerular estimadas con la fórmula MDRD, entre el momento inicial y el tercer año de seguimiento.

**Tabla 3 – Distribución de tratamientos según filtrado glomerular**

	FGe < 30	FGe $\geq$ 30	p
<b>Basal</b>			<b>&lt; 0,001</b>
No-BSRAA	17 (40,5%)	24 (15,2%)	
BSRAA-discontinuado	19 (45,2%)	54 (35,1%)	
BSRAA-mantenido	6 (14,3%)	76 (49,4%)	
<b>Al año</b>			<b>&lt; 0,001</b>
No-BSRAA	23 (38,3%)	18 (13,6%)	
BSRAA-discontinuado	30 (50%)	43 (32,6%)	
BSRAA-mantenido	7 (11,7%)	71 (53,8%)	
<b>A los tres años</b>			<b>&lt; 0,001</b>
No-BSRAA	21 (32,3%)	11 (12,9%)	
BSRAA-discontinuado	33 (50,8%)	25 (29,4%)	
BSRAA-mantenido	11 (16,9%)	49 (57,6%)	

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la tasa de FGe calculados con la fórmula MDRD y la distribución de los pacientes en los tres grupos de tratamiento.

BSRAA-discontinuado: durante el seguimiento se les prescribió BSRAA, pero durante un periodo de tiempo menor al del seguimiento completo (3 años); BSRAA-mantenido: durante el seguimiento se les prescribió BSRAA y se mantuvo de manera continuada su administración durante los tres años; no-BSRAA: durante el seguimiento no se les prescribió BSRAA.

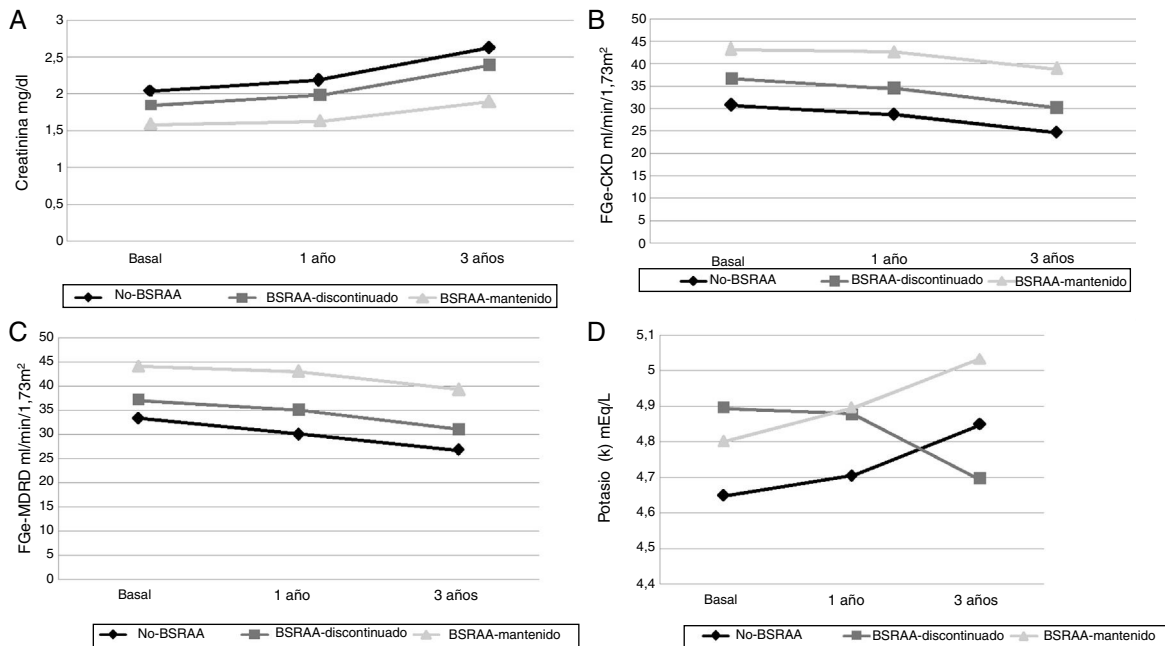
muestran en la [tabla 2](#). No existieron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos periodos de estudio considerados, entre el momento basal y el primer año, ni entre el periodo basal ni el tercer año. La evolución media de las tasas de FGe calculadas con las dos fórmulas puede verse en las [figuras 1B y C](#).

#### **Retiradas del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

La evolución temporal de la prescripción de BSRAA se encuentra recogida en la [figura 2](#). En el momento basal del estudio, primera visita en nefrología, del total de 137 pacientes en

tratamiento con BSRAA, este tratamiento se retiró por completo en 15 casos (12%), 14 de ellos en monoterapia y uno en terapia combinada IECA-ARA2. Además, un paciente presentó retirada del tratamiento con antialdostéronico pero persistió el tratamiento con ARA2.

Al año de seguimiento, de los 133 pacientes en tratamiento con BSRAA, se retiraron en 28 pacientes (21%). Por indicaciones clínicas entre el momento basal y el primer año se inició medicación en pacientes que no lo tomaban previamente. Al finalizar el seguimiento del estudio (tercer año), del total de 100 pacientes en tratamiento con BSRAA (total de 159 pacientes seguidos), se retiraron los BSRAA en 20 pacientes (20%).



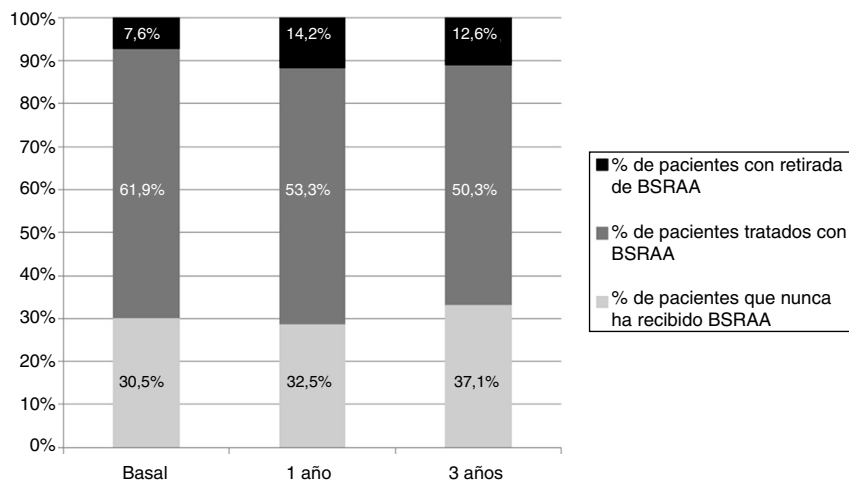
**Figura 1** – Evolución de diversos parámetros bioquímicos a lo largo del seguimiento. A) Evolución de los niveles de creatinina sérica a lo largo del seguimiento. En el gráfico se observa la creatinina sérica a lo largo del estudio según los diferentes grupos de tratamiento. Se observan diferencias en cuanto al tratamiento y los valores de la creatinina sérica ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). No obstante no se observaron diferencias durante el periodo de seguimiento en cada grupo individualmente. Resultados expresados en media de la creatinina sérica mg/dl.

B) Evolución de las tasas de FGe-CKD-EPI a lo largo del seguimiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y el primer año, ni entre el inicio y el tercer año. No obstante, sí que se observaron entre los grupos de tratamiento y las tasas de FGe.

C) Evolución de la tasa de FGe-MDRD a lo largo del seguimiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y el primer año, ni entre el basal y tercer año. No obstante, sí que se observaron entre los grupos de tratamiento y las tasas de FGe.

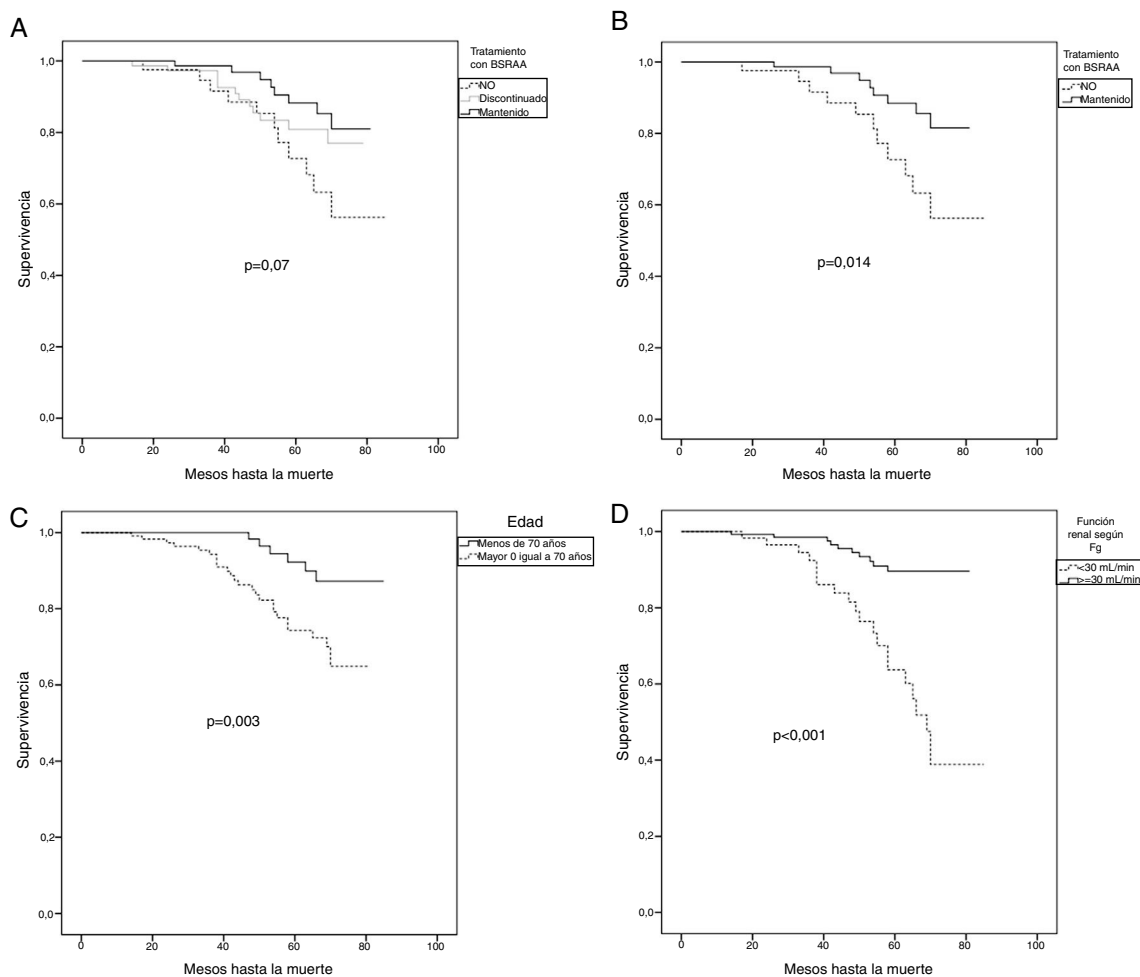
D) Evolución de las concentraciones de potasio sérico a lo largo del seguimiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento y las concentraciones.

BSRAA: bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona.



**Figura 2** – Evolución temporal de las frecuencias de prescripción de tratamiento con BSRAA. Se representa en porcentaje (%) el número de pacientes que nunca recibieron tratamiento con BSRAA durante el periodo de seguimiento y los que sí lo recibieron. Dentro de los que sí les fue prescrito se indica el % de pacientes en que fue retirado.

BSRAA: bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona.



**Figura 3** – Estudio de la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y test de Log-Rank. Comparación de supervivencia de los pacientes dividido según: A) tratamiento sin BSRAA, de forma mantenida y discontinuada. B) Tratamiento o no con BSRAA ( $p = 0,014$ ). C) Menores de 70 años vs. igual o mayores de 70 años ( $p = 0,003$ ). D) Función renal medida por FGe CKD-EPI con FGe  $< 30$  mL/min vs. FGe  $\geq 30$  mL/min ( $p < 0,0001$ ).

#### Comparación de la evolución de la función renal según la retirada o no de bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona durante el periodo de seguimiento

Aquellos pacientes con FGe menores presentaron con menor frecuencia tratamiento con BSRAA en el momento basal y a lo largo del seguimiento (tabla 3). Además, el número de tratamientos retirados fue mayor en aquellos pacientes que presentaron una menor función renal. De hecho, la principal justificación de las retiradas que se realizaron a lo largo del seguimiento fue el deterioro de la función renal. El deterioro de la función renal fue la causa de retirada del BSRAA en 13 de las 15 retiradas en el momento basal, 22 de las 28 al año y 19 de las 20 al tercer año de seguimiento. La hipopotasemia fue una causa de retirada con una frecuencia menor, con un total de 5 retiradas: 3 fueron en el momento basal y 2 al primer año del seguimiento. Hipotensión arterial sintomática junto con otras fue causa de retirada con una menor frecuencia.

#### Desarrollo de complicaciones asociadas a enfermedad renal diabética y mortalidad

Para estudiar la mortalidad utilizamos las curvas de Kaplan-Meier y test de Log-Rank (fig. 3). Se dividió la muestra según el tratamiento recibido sin BSRAA, con BSRAA mantenido o discontinuado durante el periodo (fig. 3A), sin obtenerse diferencias estadísticamente significativas. Posteriormente analizamos la muestra excluyéndose los pacientes en los que se discontinuó el tratamiento (fig. 3B). Los pacientes que no recibieron tratamiento con BSRAA presentaban mayor mortalidad ( $p = 0,014$ ). Además, los pacientes fueron divididos según la edad en menores de 70 años y 70 años o más (fig. 3C). Los que tenían 70 años o más presentaron mayor mortalidad ( $p = 0,003$ ). Por último, dividimos la cohorte según función renal medida por FG con fórmula CKD-EPI ( $< 30$  mL/min vs  $\geq 30$  mL/min) (fig. 3D). Los pacientes con peor función renal presentaron mayor mortalidad ( $p < 0,001$ ).

Analizamos los factores de riesgo para mayor mortalidad durante el seguimiento de los pacientes. En el análisis



**Tabla 4 – Análisis multivariado de regresión de Cox de riesgos proporcionales para mortalidad**

Variables	HR (95% IC)	p
Edad (años)	1,08 (1,02-1,14)	0,008
Función renal (FGe CKD < 30mL/min)	4,30 (1,77-10,45)	0,001
Antecedente retinopatía diabética	1,62 (0,64-4,15)	0,312
Antecedentes vasculopatía periférica	1,58 (0,45-5,58)	0,481
Antecedente accidente vasculocerebral	1,10 (0,14-8,58)	0,933
Antecedente cardiopatía isquémica	1,92 (0,53-6,96)	0,318
Sexo (varón versus mujer)	0,90 (0,42-1,93)	0,789
Tratamiento con BSRAA	1,08 (0,63-1,86)	0,775

BSRAA: bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona; FG: filtrado glomerular estimado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

multivariado de regresión de Cox para riesgos proporcionales encontramos que el FGe < 30 mL/min y una mayor edad son factores de riesgo independientes de mortalidad y no lo fue el uso de BSRAA con significación estadística (tabla 4).

#### **Necesidad de terapia renal sustitutiva: hemodiálisis/diálisis peritoneal y trasplante renal**

Cuando se estudió la necesidad de TRS en comparación con los diferentes grupos de BSRAA a lo largo del seguimiento no se observaron diferencias. Así, la necesidad de TRS (trasplante renal o diálisis) fue similar independientemente del tratamiento. Tampoco observamos diferencias en cuanto al BSRAA y la necesidad de TRS en el estudio combinado tanto de diálisis como de trasplante renal (datos no mostrados).

## **Discusión**

En nuestro estudio hemos observado que un 79% de los pacientes con ERD en nuestro medio han seguido tratamiento con BSRAA (un 41,5% de forma mantenida y un 37,5% de forma discontinuada). En pacientes con FGe < 30 mL/min la prescripción de tratamiento fue menor en comparación con pacientes con FGe conservado<sup>18</sup>. El uso de BSRAA en pacientes con ERC estadios 4-5 es controvertido. Mientras hay estudios que postulan su efecto beneficioso, otros estudios sugieren que tras su retirada se observa un aumento de la tasa de FGe<sup>19</sup>. Estudios previos han mostrado que la prescripción de los BSRAA ha ido aumentando con el tiempo, incluso se sugiere que la aparición de fórmulas que han facilitado el cálculo del FGe ha podido facilitar el aumento de su prescripción<sup>20</sup>. Así, en Canadá se observó una prescripción del 67% en pacientes afectados de ERC atendidos en asistencia primaria<sup>18</sup>. De modo similar, un 67% de pacientes afectados con ERC estadios 4-5 seguían tratamiento con BSRAA en Polonia<sup>21</sup>. En nuestro medio, no conocemos estudios previos diseñados con la finalidad de conocer la prescripción de BSRAA en pacientes afectados de ERD avanzada.

Una de las principales dianas, no solo para el tratamiento de la hipertensión arterial sino para retrasar la progresión de la insuficiencia renal en la ERD es el BSRAA<sup>22,23</sup>. Diversos estudios han demostrado que tanto los IECA como los ARA2 son capaces de frenar la progresión de la ERD. El estudio RENAAL analizó 1.513 diabéticos tipo 2 con nefropatía, tratados con losartán o placebo además de su tratamiento antihipertensivo convencional, y mostró un retraso en la progresión de la ERC<sup>24</sup>. Por otro lado, en pacientes diabéticos tipo 2 normoten-

so microalbuminúricos seguidos durante 7 años, Ravid et al. observaron que el tratamiento con enalapril se asociaba con una reducción del 42% del riesgo absoluto de desarrollar nefropatía diabética establecida y la suspensión del tratamiento se acompañaba de un nuevo empeoramiento de la función renal<sup>25</sup>. Murakami et al. observaron mejor función renal en la década del 2000 al 2009 comparada con la del 2010 al 2015 en diabéticos con ERC avanzada, atribuyendo esta diferencia al uso más extendido de BSRAA<sup>20</sup>.

Respecto al posible efecto del doble bloqueo estudios recientes en pacientes con ERD como el ONTARGET contraindican el uso del tratamiento combinado de IECA y ARA2, dado que se ha demostrado una disminución de la excreción urinaria de albúmina, pero a expensas de una disminución de la tasa de FGe<sup>26</sup>. En las guías del European Renal Best Practice Workgroup Diabetes de manejo de la ERD en pacientes con ERC estadio 3b o mayor (FGe < 45 mL/min) no se recomienda el uso de la terapia combinada IECA-ARA2<sup>10</sup>.

El BSRAA, enlentece la progresión de la ERD<sup>1,7</sup>. En cambio, en nuestro estudio no observamos diferencias en cuanto a la progresión de la función renal (en términos de creatinina plasmática, FGe y necesidad de TRS) entre los grupos divididos según tratamiento con BSRAA. Dichas diferencias podrían estar relacionadas con varios factores: 1) peor función renal en el momento basal, 2) menor tiempo de seguimiento de los pacientes y 3) tamaño muestral pequeño (sin poder alcanzar la potencia estadística necesaria), especialmente pacientes con ERD y FGe < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Los pacientes que no siguieron tratamiento con BSRAA eran pacientes con una función renal inicial más deteriorada y edad avanzada, lo que puede condicionar los resultados posteriores, haciendo que este grupo de pacientes (mencionados en el estudio como no BSRAA) puedan presentar un mayor deterioro de las tasas de FGe y que este sea más rápido, condicionando a la vez una mayor necesidad de TRS. No obstante, en nuestro estudio no encontramos mayor necesidad de TRS en ninguno de los grupos estudiados, dicho efecto podría explicarse por diferentes factores: a) el tiempo corto del estudio (3 años), b) el tamaño muestral pequeño y c) las diferencias de edad entre grupos.

En nuestro estudio observamos un aumento de mortalidad estadísticamente significativo entre el grupo que no recibió nunca BSRAA en comparación con el grupo que lo recibió siempre, en los pacientes con edad mayor de 70 años y los pacientes con peor función renal (FGe < 30 mL/min). Sin embargo, en el análisis multivariado de factores de riesgo independientes de mortalidad observamos que únicamente

la edad y la función renal fueron estadísticamente significativos. Estudios previos de nuestro grupo y otros, mostraron que en pacientes con ERC terminal la edad es un factor de riesgo independiente de mortalidad<sup>27</sup>.

En relación con el grupo de tratamiento de los pacientes, en nuestro estudio se observó que existía una asociación entre el FGe que presentaba el paciente y el grupo de tratamiento al que pertenecía, de manera que aquellos que presentaban una función renal más precaria y edad más avanzada generalmente eran excluidos del tratamiento con BSRAA. En los pacientes en que se retiró el BSRAA no se observó una mejora de la función renal (disminución creatinina o aumento del FGe) a largo plazo. En contraste, otros estudios realizados en pacientes con ERC estadios 3-4 (48% DM en grupo mantenimiento y 45% DM en grupo retirada) e hiperpotasemia que han demostrado que el mantenimiento del tratamiento con BSRAA es beneficioso para la preservación de la función renal<sup>28</sup>.

En relación con las retiradas de BSRAA durante el seguimiento se observó que un 12% de los pacientes en tratamiento con BSRAA se retiró en el periodo basal, el 20% al primer año de seguimiento y el 19% en el tercer año de seguimiento. El principal motivo fue el empeoramiento de la función renal (87% del total de retiradas), seguido por la hiperpotasemia (10%). Dicho porcentaje es similar al previamente reportado en otros estudios<sup>29</sup>.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son el tamaño muestral, con un número reducido de participantes (sobre todo el grupo de pacientes en estadios 4-5), la diferencia de edad entre los grupos de tratamiento (7 años), así como el periodo de seguimiento corto, que podrían distorsionar los resultados obtenidos. Además, otra de las limitaciones que presenta es el carácter retrospectivo del mismo. Por último, este estudio se realizó en un solo centro (Hospital del Mar), los participantes fueron todos de raza caucásica y la mayoría de ellos de edad avanzada.

Actualmente existe un estudio en marcha llamado «STOP-ACEi». Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado controlado en el que se han incluido 410 pacientes con ERC grado 4-5 con tratamiento con IECA, ARA2 o ambos. Se aleatorizan en dos brazos: control (continuar con el tratamiento con BSRAA) o retirarlo, con 205 pacientes en cada uno. El seguimiento será de 3 años y el endpoint primario será valorar la evolución de la función renal<sup>30</sup>. Probablemente el resultado de dicho estudio ayudará a esclarecer la decisión de tratamiento en este tipo de pacientes.

En resumen, los resultados de este trabajo demuestran que en la población afecta de ERD los pacientes que no seguían BSRAA presentaron de forma basal peor función renal (aumento de la creatinina sérica y FGe disminuido) y edad avanzada. La evolución de los pacientes que no recibieron tratamiento, pese a función renal basal más deteriorada, fue similar a los pacientes que recibieron tratamiento en términos de necesidad de TRS y eventos cardiovasculares. La mortalidad fue mayor en los pacientes con una peor función renal y una edad más avanzada. Es necesario realizar estudios con poblaciones de características similares respecto a edad y grado de afectación renal, así como con mayor tiempo de seguimiento. Así mismo, nuevos estudios prospectivos y multicéntricos de retirada de BSRAA en pacientes con ERD avanzada serán de gran utilidad en el futuro.

## Autoría/colaboradores

SB y COG han contribuido igualmente en el trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por las siguientes becas: Fondo de Investigación Sanitaria-Instituto Carlos III-FEDER (ISCIII-FEDER PI16/00620); Fondo de Investigación Sanitaria-Instituto Carlos III-FEDER (ISCIII-FEDER PI14/00557); y Red de Investigación Renal, Fondo de Investigación Sanitaria-Instituto Carlos III, Subprograma RETICS (RD16/0009/0013.REDiREN).

Este trabajo ha sido realizado en el marco de Doctorado de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Federación ID. IDF Diabetes Atlas, 7.<sup>a</sup> ed. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes, 2015.
2. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney International*. 2004;66:1596-605.
3. Registre de Malalts Renals Crònics de Catalunya. Informe estadístic 2014. Servei Català de la Salut. Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 1.<sup>a</sup> edició. Junio 2016.
4. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63:225-32.
5. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
6. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
7. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-9.
8. Global, K.D.I., Group OKBPW. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;337-414.
9. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl. 1:S4.
10. Bilo H, Coentrão L, Couchoud C, Covic A, De Sutter J, Drechsler C, et al. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30. Suppl2ii1-142.
11. Aller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England Journal of medicine*. 2011;364:907-17.

12. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-51.
13. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8.
14. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004;351:1952-61.
15. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-51.
16. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3977-82.
17. Baweja S, Holt SG, McMahon LP. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26:1752-3.
18. Jain AK, Cuerden MS, McLeod I, Hemmelgarn B, Akbari A, Tonelli M, et al. Reporting of the estimated glomerular filtration rate was associated with increased use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-II receptor blockers in CKD. *Kidney Int.* 2012;81:1248-53.
19. Afghahi H, Miftaraj M, Svensson AM, Hadimeri H, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, et al. Ongoing treatment with renin-angiotensin-aldosterone-blocking agents does not predict normoalbuminuric renal impairment in a general type 2 diabetes population. *JDC.* 2013;27:229-34.
20. Murakami T, Iwamoto T, Yasuda G, Taniguchi M, Fujihara, Hirawa N, et al. Role of renin-angiotensin system inhibitors in retardation of progression of end-stage renal failure: a retrospective study. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20:603-10.
21. Tylicki L, Jakubowska A, Lizakowski S, Świetlik D, Rutkowski B. Management of renin-angiotensin system blockade in patients with chronic kidney disease under specialist care. Retrospective cross-sectional study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16:145-52.
22. De Zeeuw D, Ramjit D, Zhang Z, Ribeiro AB, Kurokawa K, Lash JP, et al. Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int.* 2006;69:1675-82.
23. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16:120-6.
24. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;345:861-9.
25. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus: A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med.* 1996;156:286-9.
26. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Poque J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-53.
27. Soler MJ, Montero N, Pascual MJ, Barrios C, Márquez E, Orfila MA, et al. Age may explain the association of an early dialysis initiation with poor survival. *QJM.* 2014;107:879-86.
28. Lee JH, Kwon YE, Park JT, Lee MJ, Oh HJ, Han SH, et al. The effect of renin-angiotensin system blockade on renal protection in chronic kidney disease patients with hyperkalemia. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15:491-7.
29. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med.* 1998;158:26-32.
30. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, Valente M, Cockwell P, Topham PS, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:255-61.



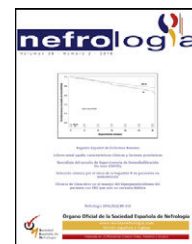
## **4.2 Factores predictivos de nefropatía no diabética en pacientes diabéticos.**

### **Utilidad de la biopsia renal**

Sheila Bermejo, María José Soler, Javier Gimeno, Clara Barrios, Eva Rodríguez, Sergi Mojal, Julio Pascual.

*Nefrología. 2016 Sep - Oct;36(5):535-544.*

*doi: 10.1016/j.nefro.2016.06.006*



## Original

# Factores predictivos de nefropatía no diabética en pacientes diabéticos. Utilidad de la biopsia renal

Sheila Bermejo<sup>a,b</sup>, María José Soler<sup>a,\*</sup>, Javier Gimeno<sup>c</sup>, Clara Barrios<sup>a</sup>, Eva Rodríguez<sup>a</sup>, Sergi Mojal<sup>d</sup> y Julio Pascual<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, REDINREN RD12/0021/0024, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, REDINREN RD12/0021/0024, Barcelona, España

<sup>d</sup> Fundación IMIM, Hospital del Mar, REDINREN RD12/0021/0024, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de octubre de 2015

Aceptado el 25 de junio de 2016

On-line el 11 de agosto de 2016

#### Palabras clave:

Biopsia renal

Diabetes mellitus

Nefropatía no diabética

Nefropatía diabética

### RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** La afectación renal del diabético solo puede determinarse mediante biopsia renal, que presenta una elevada prevalencia de lesiones no diabéticas. Los objetivos del estudio fueron determinar la predictibilidad de nefropatía no diabética (NND) en diabéticos, estudiar diferencias de supervivencia y pronóstico renal, evaluar las lesiones histológicas en nefropatía diabética (ND) y el efecto de la proteinuria en la supervivencia y pronóstico renal en esta población.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de las biopsias renales de diabéticos entre 1990 y 2013 en nuestro centro.

**Resultados:** Incluimos a 110 pacientes: 87 hombres (79%), con una edad media de 62 años (50-74), creatinina sérica media de 2,6 mg/dl (0,9-4,3) y proteinuria de 3,5 g/24 h (0,5-6,5). El 34,5% presentaban ND, el 61,8% NND y el 3,6% ND+NND. La NND más frecuente fue nefropatía IgA (13,2%). En el análisis multivariado, se asociaron de forma independiente a NND: edad (OR 1,068; IC 95%: 1,010-1,129; p=0,022), años de diabetes (OR: 0,992; 0,987-0,998; p=0,004), creatinina (OR: 1,48; 1,011-2,172; p=0,044), proteinuria de 24 h (OR: 0,813; 0,679-0,974; p=0,025) y retinopatía diabética (OR: 0,23; 0,066-0,808; p=0,022). No hallamos diferencias de supervivencia ni de pronóstico renal. Entre los pacientes con ND, presentaban mayor expansión nodular mesangial los que tenían proteinuria nefrótica (p=0,02), así como peor pronóstico renal (p=0,004) comparado con proteinuria no nefrótica. No evidenciamos diferencias en la supervivencia del paciente.

**Conclusiones:** La causa más frecuente de NND fue nefropatía IgA. Los pacientes con mayor edad, creatinina, menor duración de diabetes, ausencia de retinopatía diabética y menor

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [msoler@parcdesalutmar.cat](mailto:msoler@parcdesalutmar.cat), [Msoler1@imim.es](mailto:Msoler1@imim.es) (M.J. Soler).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.06.006>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

proteinuria presentan mayor riesgo de NND. Los pacientes con ND y proteinuria en rango nefrótico tuvieron peor pronóstico renal.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Predictive factors for non-diabetic nephropathy in diabetic patients. The utility of renal biopsy

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Renal biopsy  
Diabetes mellitus  
Non-diabetic nephropathy  
Diabetic nephropathy

**Background and objectives:** Diabetic renal lesions can only be diagnosed by kidney biopsy. These biopsies have a high prevalence of non-diabetic lesions. The aims of the study were to determine the predictability of non-diabetic nephropathy (NDN) in diabetics and study differences in survival and renal prognosis. In addition, we evaluated histological lesions and the effect of proteinuria on survival and renal prognosis in patients with diabetic nephropathy (DN).

**Material and methods:** A descriptive, retrospective study of kidney biopsies of diabetics between 1990 and 2013 in our centre.

**Results:** 110 patients were included in the study: 87 men (79%), mean age 62 years (50-74), mean serum creatinine 2.6 mg/dl (0.9-4.3) and proteinuria 3.5 g/24 hours (0.5-6.5). 61.8% showed NDN, 34.5% showed DN and 3,6% showed DN + NDN. The most common NDN was IgA nephropathy (13,2%). In the multivariate analysis, creatinine (OR: 1.48, 1.011-2.172,  $p=0.044$ ), proteinuria/24 hours (OR: 0.813, 0.679-0.974,  $p=0.025$ ), duration of diabetes (OR: 0.992, 0.987-0.998,  $p=0.004$ ), age (OR: 1.068, 95% CI: 1.010-1.129,  $p=0.022$ ), and diabetic retinopathy (OR: 0.23, 0.066-0.808,  $p=0.022$ ) were independently associated with NDN. We did not find any differences in survival or renal prognosis. Concerning patients with DN, increased nodular mesangial expansion ( $p=0.02$ ) and worse renal prognosis ( $p=0.004$ ) were observed in nephrotic proteinuria as compared to non-nephrotic proteinuria. We did not find differences in patient survival.

**Conclusions:** The most common cause of NDN was IgA nephropathy. Higher creatinine levels, shorter duration of diabetes, absence of diabetic retinopathy, lower proteinuria, and older age were risk factors for NDN. Patients with DN and nephrotic-range proteinuria had worse renal prognosis.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) representa uno de los problemas más importantes de salud a nivel mundial. En los últimos años, la prevalencia de la DM de tipo 2 ha aumentado en paralelo a la obesidad y los hábitos de vida no saludables. En España, entre un 6 y un 10% de la población general presenta DM. Entre un 6,3% y un 7,4% del total del presupuesto español destinado a la salud es invertido en los cuidados de la diabetes, lo cual representa un coste anual de 1.290-1.476 € por paciente<sup>1,2</sup>.

Dado que la prevalencia de la DM ha aumentado en proporciones epidémicas, el número de biopsias renales está aumentando. Las lesiones en estas biopsias pueden confirmar una nefropatía diabética (ND) aislada, ND con nefropatía no diabética (NND) o NND aislada. El hecho de diferenciar entre estas entidades puede influir en el manejo y pronóstico del paciente, sobre todo cuando el diagnosticar NND puede condicionar un cambio en la estrategia terapéutica del

paciente<sup>3,4</sup>. Entre las entidades de NND en paciente con DM se han descrito la glomeruloesclerosis segmentaria y focal, la nefropatía IgA y la nefropatía membranosa como las más prevalentes<sup>5</sup>. Por todo ello, se han intentado hallar factores clínicos con la finalidad de predecir NND en dicha población. Estudios previos han observado que el nivel de proteinuria, la ausencia de retinopatía diabética (RD), niveles más elevados de hemoglobina, una menor duración de la DM, el fracaso renal agudo en el momento de la biopsia renal, la microhematuria, la DM tratada con hipoglucemiantes orales, menor glucemia y el menor grosor de la íntima media son factores de riesgo de NND<sup>3,5-9</sup>.

Diversos estudios han observado que la supervivencia renal, libre de necesidad de terapia sustitutiva, estaba disminuida en los pacientes diabéticos diagnosticados de ND en comparación con pacientes afectados de NND<sup>10,11</sup>. Además, la importancia de la biopsia renal en pacientes diabéticos no solo radica en el hecho de diferenciar ND de NND, sino también en el de estudiar las lesiones histológicas dentro de la ND<sup>12</sup>. Entre las diferentes clases de ND, la tipo IV y más avanzada

presenta una mayor proteinuria junto con peor pronóstico renal en cuanto a la necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS)<sup>13</sup>.

El principal objetivo de nuestro estudio es evaluar la prevalencia y tipos de NND en una cohorte consecutiva de pacientes diabéticos biopsiados y averiguar si existen factores predictivos de NND. Además, nos planteamos estudiar si existen diferencias de supervivencia tanto renal como del paciente según el diagnóstico en la biopsia renal.

## Material y métodos

### Pacientes

Estudio descriptivo retrospectivo observacional de resultado anatomopatológico de pacientes afectados de DM de tipo 2 biopsiados en el Hospital del Mar desde enero de 1990 hasta noviembre de 2013. En dicho período de tiempo, se realizaron un total de 565 biopsias renales de riñón nativo, de los cuales, 110 pacientes eran diabéticos (19,4%).

Dichas biopsias fueron procesadas mediante microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica y fueron interpretadas por un patólogo especialista en riñón. Clasificamos las biopsias renales en 3 categorías según el resultado: ND aislada, NND y ambas entidades juntas.

### Variables estudiadas

Se analizaron un total de 113 variables, 58 (51,3%) clínicas y 55 (48,7%) analíticas. Los pacientes se revisaron según características demográficas (edad, sexo y raza), antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia, duración de la DM, presencia o no de RD, neuropatía diabética, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular previo, vasculopatía periférica, neoplasia, enfermedad sistémica, tratamiento con bloqueantes del sistema renina angiotensina, antidiabéticos orales, insulina, estatinas y antialdosterónicos.

En el momento de realización de la biopsia renal, se recogieron variables como peso, talla, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica. En cuanto a datos analíticos, se revisó la función renal (creatinina sérica mg/dl y el filtrado glomerular (FG) según fórmula MDRD-4 ml/min/m<sup>2</sup>), urea mg/dl, glucemia basal mg/dl, HbA1c %, proteinuria en g/24 h, microalbuminuria, cociente proteínas/creatinina en orina, microhematuria, marcadores autoinmunológicos (ANA, anti-DNA, ANCA, anti-MBG y crioglobulinas) y serologías víricas (VHC, VHB y VIH).

Asimismo, se revisaron los motivos de realización de la biopsia renal, junto con las características morfológicas encontradas (número de glomérulos, método utilizado en microscopía, expansión difusa o nodular mesangial, esclerosis global o segmentaria, porcentaje de glomerulosclerosis y grosor medio de la MBG) y los diagnósticos finales.

Por último, se revisó seguimiento a 1, 3, 5 y 10 años posbiopsia. Las variables estudiadas fueron: función renal en forma de creatinina y filtrado glomerular según MDRD, urea, glucemia basal, hemoglobina glicosilada (HbA1c), proteinuria 24 h,

microalbuminuria, cociente proteínas/creatinina en orina, fallecimiento y necesidad de TRS.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático IBM SPSS Statistics versión 19.0. La comparación mediante análisis univariado entre grupos se realizó mediante el test de t de Student (variables continuas cuantitativas paramétricas) y el test de Wilcoxon (datos cualitativos [categóricos] apareados).

Además, se realizó un análisis multivariado de regresión logística binaria, usando como variable dependiente el diagnóstico de NND en la biopsia renal. A su vez, se calculó una curva ROC para las variables potencialmente predictoras de presentar NND frente a ND.

En cuanto al análisis de supervivencia y el inicio de tratamiento renal sustitutivo se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y test de log-rank. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar, y las variables cualitativas como porcentaje. Se ha considerado la diferencia estadísticamente significativa con la obtención de una  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Características basales de la población

Los datos clínicos y analíticos de la cohorte fueron clasificados en función del resultado de la biopsia renal: ND, NND o ND+NND (tabla 1). La media de edad de la cohorte fue de 62 (50-74) años, aunque los pacientes afectados de ND eran ligeramente más jóvenes. El 79% (n=87) de los pacientes eran hombres. Solo el 2,7% (n=3) de los pacientes presentaban DM de tipo 1. La raza caucásica fue la predominante (n=97; 88%) seguida de la asiática (n=6; 5,5%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos estudiados. La media de duración de la DM fue de 10,6 (1,3-19,9) años. Los pacientes afectados de ND presentaron un mayor tiempo de diabetes en comparación con los pacientes afectados de NND (ver tabla 1).

En cuanto a los datos analíticos referentes a enfermedad sistémica no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de ND y el de NND (tabla 2). Tal y como era de esperar, la presencia de microhematuria fue mayor en el grupo de NND en comparación con el grupo afecto de ND (47,1 vs. 23,7%;  $p < 0,05$ ).

### Indicaciones de biopsia renal

En toda la población estudiada, el motivo principal de biopsia renal fue el síndrome nefrótico o aumento de proteinuria (n=27; 25%), seguido del deterioro de función renal brusco en pacientes con estabilidad de la función renal (n=15; 14%), proteinuria nefrótica sin RD (n=14; 13%) y proteinuria mayor de 1 g en diabéticos con menos de 5 años de evolución de la diabetes (n=12; 11%), entre otros (fig. 1). Cabe destacar que la insuficiencia renal aguda se observó en 7 pacientes (6,4%), solo en el grupo afecto de NND.

Tabla 1 – Características de la población

Características	ND	ND + NND	NND	Significación
Participantes n (%)	38 (34,5)	4 (3,8)	68 (61,8)	-
Edad en años (rango)	58,0 (44-72)	59,8 (51-68)	63,5 (53-74)	NND vs. ND*
Sexo masculino n (%)	29 (76)	3 (75)	55 (81)	-
Raza n (%)				
Caucásica	35 (92)	4 (100)	58 (58)	-
Asiática	0	0	6 (9)	-
Desconocida	3 (8)	0	4 (6)	-
Duración DM en años (rango)	14 (3-25)	18 (17-20)	8 (1-16)	NND + ND vs. ND* NND vs. ND* NND vs. ND + NND*
Retinopatía diabética n (%)	14 (37)	0	10 (15)	NND vs. ND*
Creatinina (mg/dl)	2,1 (0,8-3,4)	1,8 (0,6-3,0)	2,9 (1,0-4,8)	NND vs. ND*
Proteinuria (g/24 h)	4,6 (1,3-7,9)	3,8 (1,2-6,4)	2,8 (0,2-5,3)	NND vs. ND*

ND: nefropatía diabética; NND: nefropatía no diabética.

\* p < 0,05.

Tabla 2 – Sedimento de orina y datos analíticos relevantes de la prebiopsia renal

Variables	ND	ND + NND	NND	Significación
Pacientes (n)	38	4	68	-
FGe (MDRD-4)	50 (41-170)	49 (31-120)	40 (32-168)	NND vs. ND*
Microhematuria n (%)	9 (24%)	0	32 (47%)	NND vs. ND*
VHC n (%)	3 (8%)	1 (25%)	11 (16%)	-
VHB n (%)	1 (3%)	0	1 (2%)	-
VIH n (%)	0	0	1 (1,5%)	-
ANA n (%)	16 (42%)	1 (25%)	22 (32%)	-
Anti-DNA n (%)	2 (5%)	0	3 (4%)	-
ANCA n (%)	1 (3%)	0	5 (7%)	-
Anti-MBG n (%)	0	0	0	-
Crioglobulinas n (%)	2 (5%)	1 (25%)	2 (3%)	NND vs. ND + NND*

ND: nefropatía diabética; NND: nefropatía no diabética.

\* p < 0,05.

## Resultados de las biopsias renales en nefropatía no diabética

Se detectó ND aislada en 38 de 110 pacientes diabéticos biopsiados. En el resto, 72 pacientes, se detectó NND. El diagnóstico más frecuente de NND fue nefropatía IgA (n = 9; 13,2%) seguida de nefroangiosclerosis benigna (n = 6; 8,8%), glomerulonefritis focal y segmentaria (n = 5; 7,4%), glomerulonefritis membranosa (n = 4; 5,9%); nefropatía intersticial crónica (n = 4; 5,9%) y otras con menor frecuencia (fig. 2). Un 13,6% (n = 15) de las biopsias renales fueron inclasificables por muestra insuficiente para diagnóstico.

### Lesiones histológicas en los diabéticos con nefropatía diabética

Se estudió la cohorte de los pacientes diagnosticados de ND en la biopsia renal. Como hallazgos histológicos en la biopsia renal los pacientes afectados de ND presentaron expansión mesangial difusa (n = 35; 83,3%), expansión mesangial nodular (n = 22; 52,4%), esclerosis global (n = 32, 76,2%), esclerosis segmentaria (n = 11; 26,2%) y glomeruloesclerosis (n = 35; 83,3%).

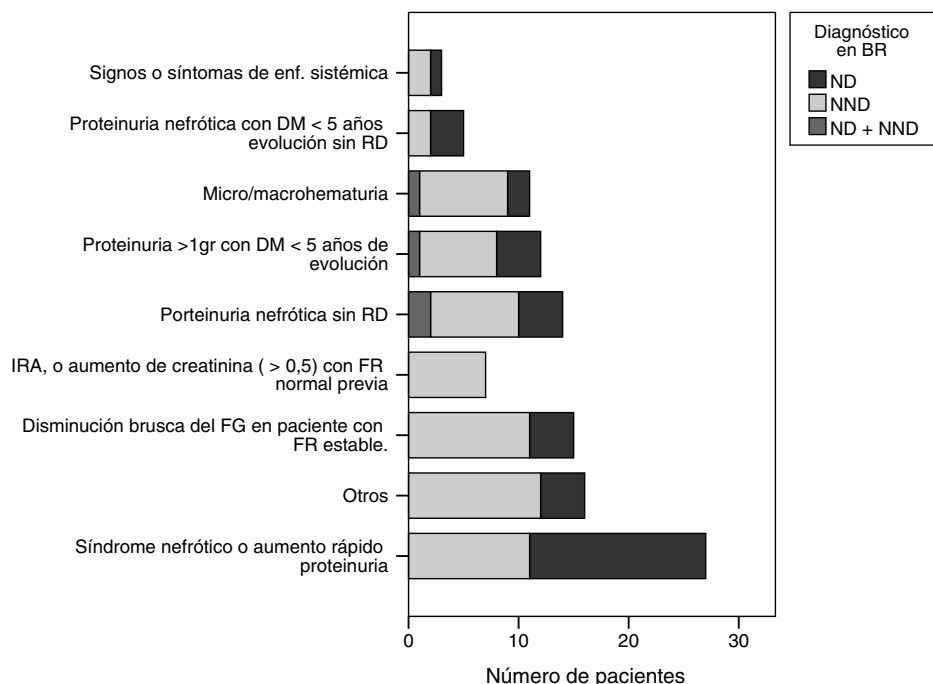
Las biopsias renales se distribuyeron según la clasificación de Fioretto et al.<sup>14</sup>. Así pues, obtuvimos que un total de 9 pacientes (22%) correspondieron a la categoría CI, 22 pacientes (53,7%) a la categoría CII y 10 pacientes (24,4%) a la categoría CIII. Un paciente fue imposible de clasificar.

Estudiamos las diferencias entre grupos dependiendo del grado de proteinuria (nefrótica  $\geq$  3,5 g/24 h [n = 2]) y no nefrótica < 3,5 g/24 h [n = 17]) y observamos que los pacientes con proteinuria nefrótica presentaron mayor expansión nodular en comparación con los que presentaban proteinuria no nefrótica (69,5 vs. 29,4%; p = 0,02).

### Factores predictivos de nefropatía no diabética

Con la finalidad de identificar los factores predictivos de NND se realizó un análisis multivariado de regresión logística binaria (tabla 3). Encontramos como factores de riesgo el nivel de creatinina sérica elevado, la edad del paciente, menor proteinuria en 24 h, menor duración de la diabetes y ausencia de RD (tabla 3). Pese a que hallamos diferencias significativas en cuanto a la presencia de hematuria (en ND 9 vs. 32 casos) en el análisis multivariado no es significativo.

La capacidad de discriminación del modelo obtuvo una curva ROC con 0,805 (IC 95%: 0,708-0,902) (fig. 3).



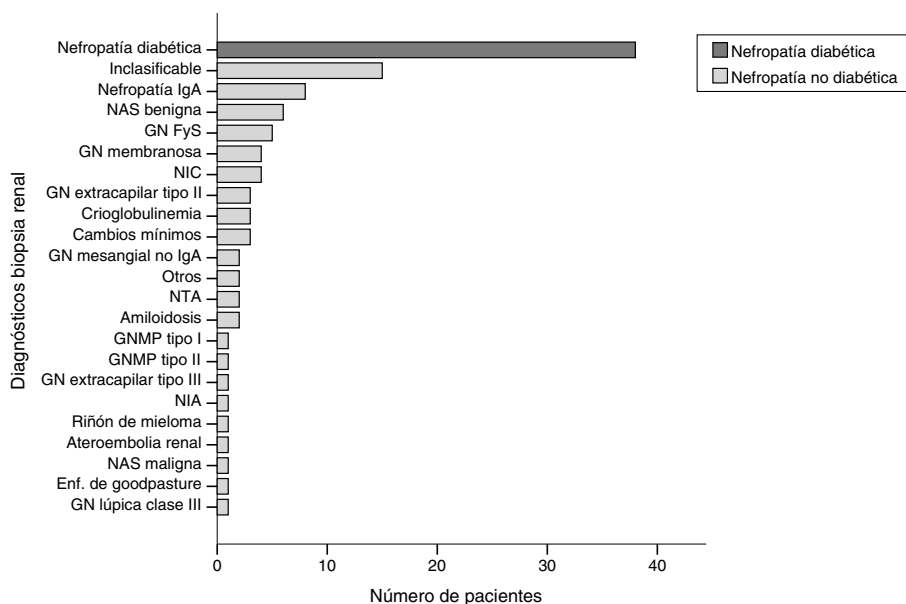
**Figura 1 - Indicaciones de biopsia renal: distribución de los pacientes en número según motivo de biopsia renal y diagnóstico.**

**BR: biopsia renal; DM: diabetes mellitus; FR: función renal; IRA: insuficiencia renal aguda; ND: nefropatía diabética; NND: nefropatía no diabética; RD: retinopatía diabética.**

Se realizó un análisis mediante curvas ROC para cada una de las variables, y encontramos el punto de corte de cada una de ellas con mayor especificidad y sensibilidad. Así pues, obtuvimos un riesgo aumentado de padecer NND cuando la creatinina es mayor de 1,58 mg/dl, la proteinuria menor de 3,15 g/24, la edad mayor de 53 años y el tiempo de evolución de DM menor de 10 años.

**Pronóstico renal y supervivencia**

Se realizó análisis de supervivencia de los pacientes diabéticos y del pronóstico renal (necesidad de TRS). La necesidad de TRS fue de un 33%, doble en NND que en ND (11% n=4 vs. 22% n=16) sin significación estadística. En el momento de la biopsia renal, un paciente (2,6%) del grupo de ND y 9



**Figura 2 - Diagnósticos de biopsia renal: distribución del número de pacientes según diagnóstico en la biopsia renal.**

**FyS: focal y segmentaria; GN: glomerulonefritis; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; NAS: nefroangioesclerosis; NIA: nefritis intersticial aguda; NIC: nefritis intersticial crónica; NTA: necrosis tubular aguda.**

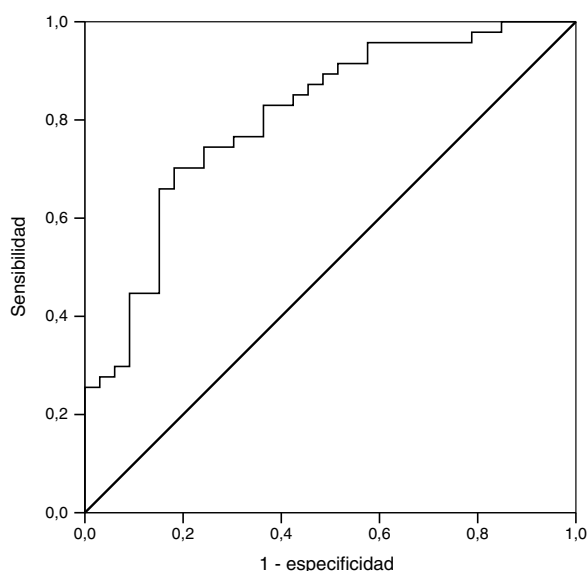


**Tabla 3 – Factores predictores de nefropatía no diabética en pacientes diabéticos**

Parámetro	OR	IC (95%)	Sig. lateral (p)
Creatinina (mg/dl)	1,48	1,01-2,17	0,04
Proteinuria (g/24h)	0,81	0,68-0,97	0,03
Tiempo de evolución de la DM (años)	0,992	0,987-0,998	0,004
Edad (años)	1,07	1,01-1,13	0,02
Retinopatía (sí/no)	0,23	0,07-0,81	0,02

Análisis multivariado de regresión logística binaria. Variable dependiente: nefropatía no diabética.

IC 95%: intervalo de confianza de 95%; OR: odds ratio.



**Figura 3 – Curva ROC: la capacidad de discriminación del modelo obtuvo una curva ROC con un área bajo la curva de 0,805 (IC 95%: 0,708-0,902).**

(12,5%) del de NND iniciaron hemodiálisis. Durante el periodo seguimiento, en el grupo de ND precisaron de TRS 5 pacientes (13,2%), en el grupo de NND 20 pacientes (29,4%) y ninguno en el grupo afecto de ambas entidades. La mortalidad global de los pacientes estudiados fue del 23% (n = 25), 5% (n = 5) de estos afectados de ND y el 18% (n = 20) afectados de NND. No se observaron fallecimientos en el grupo de ND + NND en el periodo de seguimiento. No se observaron diferencias de supervivencia ni renal ni del paciente entre las cohortes estudiadas (fig. 4A y B).

Posteriormente, se analizó el grupo de pacientes que se diagnosticaron de ND según la clasificación de Fioretto, y no se observaron diferencias entre las distintas categorías ni en la supervivencia renal ni del paciente.

Así pues, se estudió según la proteinuria en el momento de la biopsia en los pacientes con ND (n = 41). Un 58,5% (n = 24) tenían proteinuria en rango nefrótico ( $\geq 3,5$  g/24h) y un 39,5% (n = 17) proteinuria no nefrótica. Un 41,5% (n = 17) precisaron

de TRS. Como era de esperar, los pacientes que presentaban proteinuria en rango nefrótico tuvieron durante el periodo de seguimiento mayor incidencia de ERC terminal comparado con el grupo de pacientes que presentaban proteinuria no nefrótica (45,8% n = 11 vs. 6,6% n = 1; p = 0,004). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad del paciente (12,5% n = 3, vs. 11,8% n = 2; p = NS) (fig. 4C y D).

## Discusión

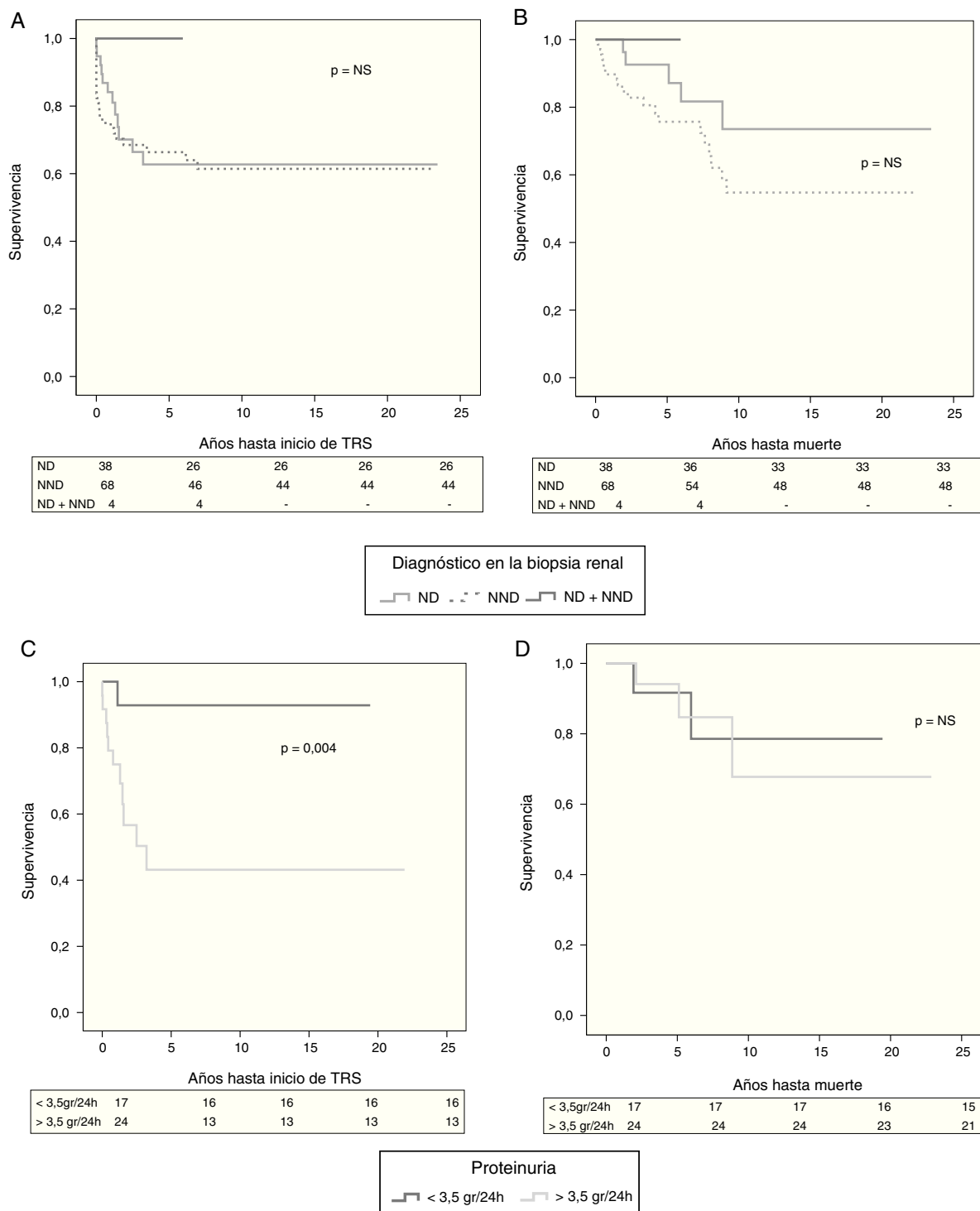
En nuestra población de pacientes afectados de DM tratados mediante biopsia renal, la mayoría presentaba NND. El diagnóstico más frecuente de NND fue nefropatía IgA. La creatinina sérica elevada, el menor grado de proteinuria en 24 h, la menor duración de la diabetes, la ausencia de la RD y la edad avanzada fueron factores de riesgo de presentar una NND en pacientes diabéticos en los que se realizó biopsia renal. No se observaron diferencias en la supervivencia del paciente ni en el pronóstico renal según el resultado de la biopsia renal. Los pacientes afectados de proteinuria nefrótica presentaron peor pronóstico renal en comparación con el grupo afecto de proteinuria no nefrótica.

Sharma et al.<sup>3</sup> han estudiado a 620 pacientes afectados de DM y biopsiados en 2 centros en Estados Unidos, y han observado que un 37% mostraban ND aislada, un 26,4% ND y NND, y un 35,4% NND aislada. En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes afectados de ND aislada fue similar (34,5%); en cambio, el 61,8% presentaba NND aislada, y el porcentaje de diagnósticos combinados de ND y NND fue mínimo.

En pacientes afectados de diabetes, suele realizarse biopsia renal cuando se sospecha NND<sup>15,16</sup>. Los motivos más frecuentes de indicación de biopsia renal en nuestra serie fueron similares a los ya conocidos y publicados: deterioro de la función renal sin causa aparente, presencia de microhematuria, aumento de proteinuria en ausencia de RD, presencia de síndrome nefrótico, aumento de proteinuria con DM de menos de 5 años de evolución y presencia de síndrome nefrítico<sup>17-19</sup>.

En cuanto a los resultados en la biopsia renal, en los estudios publicados las entidades halladas en pacientes diabéticos con NND con más frecuencia son: la nefropatía IgA<sup>10,11,18,20-22</sup> y la nefritis intersticial<sup>7,17,19,23</sup> (ver tabla 4). En nuestra cohorte, la entidad más frecuente de NND es la nefropatía IgA. Sin embargo, Sharma et al., que analizaron la cohorte más grande hasta la actualidad con un total de 620 pacientes, obtuvieron que el resultado más frecuente fue necrosis tubular aguda. Dichos resultados podrían ser atribuibles a la elevada frecuencia de indicación de biopsia renal en contexto de fracaso renal agudo<sup>3</sup>.

Diversos estudios se han enfocado en analizar los factores de riesgo de NND en pacientes diabéticos biopsiados, y han confirmado como tales una menor duración de la diabetes<sup>3,6,7,10,11,17,18,24</sup>, menores cifras de presión arterial<sup>17</sup>, la ausencia de retinopatía<sup>7,10,18,22,23</sup>, mayor hemoglobina<sup>7,18</sup>, menor hemoglobina glicosilada<sup>18</sup>, presencia de microhematuria<sup>9,10,17,18,22</sup>, una mayor proteinuria<sup>22</sup>, menor nivel sérico de creatinina<sup>10</sup>, o el tratamiento con hipoglucemiantes orales<sup>11,24</sup>. En otros estudios, por el contrario, se asociaron a NND la presencia de fracaso renal agudo<sup>23</sup> o una



**Figura 4 – Curvas de supervivencia renal y paciente en todo el grupo estudiado. Análisis mediante curvas de Kaplan-Meier de los diferentes grupos divididos según diagnósticos en la biopsia renal. A) De inicio de TRS. B) De mortalidad. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.**

ND: nefropatía diabética; NND: nefropatía no diabética; TRS: terapia renal sustitutiva.

**Curva de supervivencia renal y del paciente según proteinuria en pacientes afectados de ND. Análisis mediante curvas de Kaplan-Meier de los diferentes grupos de diabéticos con nefropatía diabética divididos según rango de proteinuria (nefrótica o no nefrótica). C) De inicio de TRS. D) De mortalidad. Se observaron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,004) en cuanto al inicio de TRS, observando mayor incidencia en el grupo de proteinuria nefrótica. En cuanto a la supervivencia del paciente no se observaron diferencias estadísticamente significativas.**



**Tabla 4 – Comparación de los estudios previos en los que se estudian NND en pacientes diabéticos diagnosticados mediante biopsia renal**

	Año de publicación	Número de pacientes (n)	Diagnóstico más frecuente de NND	Factores de riesgo de NND	Factores no sugerentes de NND
Mak et al. <sup>9</sup>	1997	51	GNMP	Microhematuria	Proteinuria
Wong et al. <sup>11</sup>	2002	68	Nefropatía IgA	-	RD
Tone et al. <sup>24</sup>	2005	97	-	-	RD, duración de la DM
Chang et al. <sup>7</sup>	2011	119	-	Nivel de Hb	RD, duración de DM
Bi et al. <sup>22</sup>	2011	220	Nefropatía IgA	Microhematuria, proteinuria	RD
Chong et al. <sup>23</sup>	2012	110	Nefritis intersticial	IRA	RD
Byun et al. <sup>10</sup>	2013	110	Nefropatía IgA	-	RD, duración de DM, proteinuria, nivel de creatinina
Wilfred et al. <sup>17</sup>	2013	93	Nefritis intersticial	Microhematuria	RD
Sharma et al. <sup>3</sup>	2013	620	NTA	-	Duración de DM
Horvatic et al. <sup>6</sup>	2014	80	NM	-	RD, insulina
Liu et al. <sup>18</sup>	2014	200	Nefropatía IgA	Nivel de Hb, microhematuria	Duración DM, nivel de PA, nivel de HbA1c
Presente estudio	2016	110	Nefropatía IgA	Nivel de creatinina, edad	Proteinuria, duración DM, RD

DM: diabetes mellitus; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; Hb: hemoglobina; NM: nefropatía membranosa; NND: nefropatía no-diabética; NTA: necrosis tubular aguda; PA: presión arterial; RD: retinopatía diabética.

menor proteinuria<sup>9,10</sup>. En nuestro estudio hemos observado que los factores de riesgo de NND son el nivel de creatinina sérica elevado y la edad avanzada del paciente.

En cambio, como factores protectores independientes de presentar NND encontramos el menor grado de proteinuria en 24 h, mayor duración de la diabetes y la presencia de RD. Nuestro modelo obtuvo una curva ROC con un área bajo la curva superior a 0,80, lo que confirma su fiabilidad. Liang et al. realizaron un metaanálisis que incluyó un total de 63 estudios con 2.322 pacientes con la finalidad de estudiar los factores de riesgo para padecer NND. En concordancia con nuestro estudio, observaron que la ausencia de RD, la menor duración de la DM y el menor nivel de hemoglobina glicosilada eran predictores de NND. Además, en su estudio, cifras inferiores de presión arterial y menor nivel sérico de colesterol también demostraron ser predictores de NND<sup>25</sup>.

Un factor claro y esperado de factor de riesgo de NND en pacientes afectados de DM biopsiados tal y como hemos mencionado anteriormente es la presencia de microhematuria<sup>9,10,17,18,22</sup>. En nuestro estudio, pese a que el número de pacientes que presenta hematuria en el grupo de NND es mayor que en el grupo de ND, dicho factor no fue significativo en el análisis multivariado como factor independiente para presentar NND.

Diversos estudios se han enfocado en el análisis del pronóstico renal en pacientes diabéticos afectados de ND vs. NND<sup>7,10,11,26</sup>. En dichos estudios, los pacientes afectados de NND presentaban un mejor pronóstico renal en términos de evolución hacia enfermedad renal crónica con necesidad de TRS. Nuestros resultados están en discordancia, puesto que en nuestra cohorte los pacientes diabéticos biopsiados diagnosticados de NND presentan una tendencia a un peor pronóstico renal.

Analizando la función renal en el momento de la biopsia, observamos que en nuestra cohorte el nivel de creatinina en el grupo afecto de NND es mayor comparado con los afectados

de ND, al contrario que en estudios previos<sup>7,11</sup> en los que los pacientes afectados de ND presentaron peor función renal en comparación con los pacientes afectados de NND. En uno de estos estudios, pese a que el nivel de creatinina en el grupo afecto de NND es mayor que en el grupo de ND, el pronóstico renal fue peor en el grupo de ND<sup>10</sup>. Como una posible explicación, el grupo afecto de ND presenta mayor grado de proteinuria comparado con el grupo de NND, aunque las diferencias no fueron significativas.

En el estudio de las diferencias de supervivencia del paciente afecto de NND vs. ND no se observaron diferencias. Hasta la actualidad, no existen estudios previos enfocados en analizar la supervivencia del paciente diabético según el diagnóstico de la biopsia renal.

Un tercio de los pacientes de nuestra cohorte fueron diagnosticados de ND. La historia natural de la ND en la DM de tipo 2 no está bien establecida, al contrario que la de la DM de tipo 1. Desde las alteraciones del metabolismo de la glucosa indolente hasta el diagnóstico de la DM se establecen diversos periodos de tiempo de diferencia. Es por ello por lo que en el momento del diagnóstico de la DM de tipo 2, la ND se puede manifestar como micro- o macroalbuminuria.

Sin embargo, 20 años después del inicio de la oligoalbuminuria, solo el 20% progresará a enfermedad renal crónica terminal<sup>1</sup>. Se han descrito factores de riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal en la enfermedad renal diabética, que incluyen una historia familiar de DM, hábito tabáquico, nivel de glucemia y lípidos, presión arterial y excreción urinaria de albúmina, así como nuevos marcadores bioquímicos emergentes<sup>27</sup>.

En el año 2010 Tervaert et al. realizaron una clasificación histológica de la DM en la cual diferenciaban un total de 5 clases, desde la ausencia de lesiones en microscopio óptico hasta la glomerulosclerosis difusa<sup>28</sup>. Analizando específicamente qué tipo de lesiones se evidencian según el grado de proteinuria, se ha demostrado que se produce un aumento

del área mesangial cuando aumenta el grado de proteinuria<sup>12</sup>. En este sentido en nuestro estudio, la lesión histológica más frecuente fue la expansión mesangial difusa. Además, observamos que los pacientes afectados de ND en la biopsia renal con proteinuria nefrótica presentaron mayor expansión nodular en comparación con los que presentaban proteinuria no nefrótica en la población diagnosticada de ND. Todo ello en concordancia con los resultados de la literatura<sup>12</sup>.

Diversos trabajos han estudiado la diferencia en pronóstico renal según la clasificación de Taervert explicada anteriormente en pacientes afectados de ND. Entre ellos, Mise et al. con un total de 205 biopsias diagnósticas de ND y posteriormente An et al. con un total de 396 biopsias evidenciaron que los pacientes que presentan en la biopsia renal una ND de clase IV tenían peor pronóstico renal respecto a las otras clases<sup>13,29</sup>.

Además, el pronóstico renal fue analizado según el grado de proteinuria. En concordancia con los resultados de los dos estudios mencionados anteriormente, en nuestra cohorte evidenciamos que los pacientes con proteinuria nefrótica presentan peor pronóstico renal, que corresponde probablemente a la nefropatía de clase III-IV en la que hay más grado de proteinuria demostrado por ellos. Shimizu et al., en una cohorte de 260 nefropatías diabéticas, analizaron la diferencia en pronóstico renal según el grado de proteinuria, obteniendo que a mayor grado de proteinuria mayor incidencia de eventos renales tanto en pacientes con filtrado glomerular mayor de 60 ml/min como menor de 60 ml/min<sup>30</sup>. Todo ello, en concordancia con nuestros resultados. En este mismo estudio antes mencionado, también se analizaron las diferencias en la mortalidad según grado de proteinuria, observándose un aumento de la mortalidad a mayor proteinuria en pacientes con filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/m<sup>2</sup>. No obstante, dicho aumento no se observó en pacientes con filtrado glomerular mayor a 60 ml/min/m<sup>2</sup>. En contraste, en nuestro estudio no hemos observado diferencias según filtrado glomerular o nivel de creatinina sérica.

Por último, las biopsias fueron clasificadas según Fioretto (categoría CI, CII y CIII), pero sin hallar diferencias significativas ni en supervivencia renal ni del paciente.

## Conclusiones

Un porcentaje importante de los pacientes afectados de diabetes, 2/3, presentan NND en la biopsia renal. Entre los pacientes diabéticos con afectación renal es necesario detectar los que padecen NND, ya que tienen un pronóstico diferente de la enfermedad renal y pueden beneficiarse de diferentes estrategias terapéuticas. Clásicamente y según las guías del manejo del paciente diabético, se indica biopsia renal cuando se sospecha la presencia de otra entidad según evolución clínica y datos analíticos tanto séricos como urinarios<sup>31</sup>. No obstante, un mayor conocimiento de los pacientes diabéticos tratados mediante biopsia renal y sus características tanto clínicas como de laboratorio puede ayudar en la toma de decisiones en la práctica clínica habitual. El pronóstico de la ND difiere según el tipo de lesiones en la biopsia renal. Pocos estudios se han enfocado en el estudio de la biopsia renal de rutina en pacientes afectados de DM. Creemos que son necesarios más

estudios para elucidar la importancia y pronóstico renal de la biopsia en el paciente diabético con sospecha de ND.

## Autoría/colaboradores

SB y MJS han contribuido igualmente en el trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Parte de este trabajo ha recibido fondos del ISCIII-FEDER PI14/00557 y del ISCIII-RETICS REDinREN RD12/0021/0024.

## BIBLIOGRAFÍA

- Espinel E, Agraz I, Ibernón M, Ramos N, Fort J, Serón D. Renal biopsy in type 2 diabetic patients. *J Clin Med*. 2015;4:998-1009.
- Torres IV, Donlo IC. Control of type 2 diabetes mellitus in Spain today: Identification of the main obstacles in daily clinical practice. *Med Clin*. 2013;141:3-6.
- Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, Stokes MB, Markowitz GS, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1718-24.
- Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, Bernardi M, Leutner M, Boldorini R, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: A multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:713-20.
- Pham TT, Sim JJ, Kujubu DA, Liu IL, Kumar VA. Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients. *Am J Nephrol*. 2007;27:322-8.
- Horvatic I, Tisljar M, Kacinari P, Matesic I, Bulimbasic S, Galesic Ljubanovic D, et al. Non-diabetic renal disease in Croatian patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:443-50.
- Chang TI, Park JT, Kim JK, Kim SJ, Oh HJ, Yoo DE, et al. Renal outcomes in patients with type 2 diabetes with or without coexisting non-diabetic renal disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92:198-204.
- Mou S, Wang Q, Liu J, Che X, Zhang M, Cao L, et al. Prevalence of non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:354-9.
- Mak SK, Gwi1 E, Chan KW, Wong PN, Lo KY, Lee KF, et al. Clinical predictors of non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2588-91.
- Byun JM, Lee CH, Lee SR, Moon JY, Lee SH, Lee TW, et al. Renal outcomes and clinical course of nondiabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. *Korean J Intern Med*. 2013;28:565-72.
- Wong TY, Choi PC, Szeto CC, To KF, Tang NLS, Chan AWH, et al. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting nondiabetic nephropathies. *Diabetes Care*. 2002;25:900-5.
- Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care*. 2013;36:3620-6.

13. Mise K, Hoshino J, Ubara Y, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, et al. Renal prognosis a long time after renal biopsy on patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:109-18.
14. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 2007;27:195-207.
15. Gonzalez ML, Thomas DB, Barisoni L, Fornoni A. Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy? *World J Diabetes*. 2013;4:245-55, 15.
16. Nelson RG, Tuttle KR. The new KDOQI™ clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and CKD. *Blood Purif*. 2007;25:112-4.
17. Wilfred DC, Mysorekar VV, Venkataramana RS, Eshwarappa M, Subramanyan R. Nondiabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus patients: A clinicopathological study. *J Lab Physicians*. 2013;5:94-9.
18. Liu M, Chen X, Sun X, Zhou J, Zhang X, Zhu H, et al. Validation of a differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases and the establishment of a new diagnostic model. *J Diabetes*. 2014;6:519-26.
19. Yaqub S, Kashif W, Hussain SA. Non-diabetic renal disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012;23:1000-7.
20. Zhuo L, Zou G, Li W, Lu J, Renet W. Prevalence of diabetic nephropathy complicating non-diabetic renal disease among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Med Res*. 2013;18:4.
21. Zhuo L, Ren W, Li W, Zou G, Lu J. Evaluation of renal biopsies in type 2 diabetic patients with kidney disease: A clinicopathological study of 216 cases. *Int Urol Nephrol*. 2013;45:173-9.
22. Bi H, Chen N, Ling G, Yuan S, Huang G, Liu R. Nondiabetic renal disease in type 2 diabetic patients: A review of our experience in 220 cases. *Ren Fail*. 2011;33:26-30.
23. Chong YB, Keng TC, Tan LP, Ng KP, Kong WY, Wong CM, et al. Clinical predictors of non-diabetic renal disease and role of renal biopsy in diabetic patients with renal involvement: A single centre review. *Ren Fail*. 2012;34:323-8.
24. Tone A, Shikata K, Matsuda M, Usui H, Okada S, Ogawa D, et al. Clinical features of non-diabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69:237-42.
25. Shuang L, Guang Zhang X, Cai G-H, Zhu H-Y, Zhou J-H, Wu J, et al. Identifying parameters to distinguish non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *PlosOne*. 2013;8:e64184.
26. Soleymanian T, Hamid G, Arefi M, Najafi I, Ganji MR, Amini M, et al. Non-diabetic renal disease with or without diabetic nephropathy in type 2 diabetes: Clinical predictors and outcome. *Ren Fail*. 2015;37:572-5.
27. MacIsaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:S39-62 (suppl 2).
28. Taervert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:556-63.
29. An Y, Xu F, Le W, Ge Y, Zhou M, Chen H, et al. Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:257-66.
30. Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Kitagawa K, et al. Renal histological heterogeneity and functional progress in normoalbuminuric and microalbuminuric Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:3655-62.
31. Grant RW, Donner TW, Fradkin JE, Hayes C, Herman WH, Hsu WC, et al. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015; 38:S4.

#### **4.3 Risk factors for non-diabetic renal disease in diabetic patients**

Sheila Bermejo, Ester González, Katia López-Revuelta, Meritxell Ibernon, Diana López, Adoración Martín-Gómez, Rosa Garcia-Osuna, Tania Linares, Montserrat Díaz, Nàdia Martín, Xoana Barros, Helena Marco, Maruja Isabel Navarro, Noemí Esparza, Sandra Elias, Ana Coloma, Nicolás Roberto Robles, Irene Agraz, Esteban Poch, Lida Rodas, Víctor Lozano, Beatriz Fernández, Eduardo Hernández, María Isabel Martínez, Ramona Ionela Stanescu, José Pelayo Moirón, Núria García, Marian Goicoechea, Francesca Calero, Josep Bonet, Josep M Galceran, Fernando Liaño, Julio Pascual, Manuel Praga, Xavier Fulladosa, María José Soler.


*Clinical Kidney Journal. 2020, 1-9*

*Doi: 10.1093/ckj/sfz177*



## ORIGINAL ARTICLE

# Risk factors for non-diabetic renal disease in diabetic patients

Sheila Bermejo<sup>1,2</sup>, Ester González<sup>3</sup>, Katia López-Revuelta<sup>4</sup>, Meritxell Ibernó<sup>5</sup>, Diana López<sup>6</sup>, Adoración Martín-Gómez<sup>7</sup>, Rosa Garcia-Osuna<sup>8</sup>, Tania Linares<sup>9</sup>, Montserrat Díaz<sup>10</sup>, Nàdia Martín<sup>11</sup>, Xoana Barros<sup>11</sup>, Helena Marco<sup>12</sup>, Maruja Isabel Navarro<sup>12</sup>, Noemí Esparza<sup>13</sup>, Sandra Elias<sup>14</sup>, Ana Coloma<sup>15</sup>, Nicolás Roberto Robles<sup>16</sup>, Irene Agraz<sup>17</sup>, Esteban Poch<sup>18,19</sup>, Lida Rodas<sup>18,19</sup>, Víctor Lozano<sup>18,19</sup>, Beatriz Fernández<sup>20</sup>, Eduardo Hernández<sup>3</sup>, Maria Isabel Martínez<sup>4</sup>, Ramona Ionela Stanescu<sup>4</sup>, José Pelayo Moirón<sup>6</sup>, Núria García<sup>6</sup>, Marian Goicoechea<sup>9</sup>, Francesca Calero<sup>10</sup>, Josep Bonet<sup>12</sup>, Josep M. Galceran<sup>2</sup>, Fernando Liaño<sup>14</sup>, Julio Pascual<sup>1</sup>, Manuel Praga<sup>3</sup>, Xavier Fulladosa<sup>21</sup> and María José Soler <sup>1,17</sup>

<sup>1</sup>Nephrology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>Nephrology Department, Fundació Althaia, Manresa, Spain, <sup>3</sup>Nephrology Department, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain, <sup>4</sup>Nephrology Department, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain, <sup>5</sup>Nephrology Department, Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi, Barcelona, Spain, <sup>6</sup>Nephrology Department, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Spain, <sup>7</sup>Nephrology Department, Hospital de Poniente, Almería, Spain, <sup>8</sup>Nephrology Department, Hospital de Palamós, Girona, Spain, <sup>9</sup>Nephrology Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain, <sup>10</sup>Nephrology Department, Fundació Puigvert, Barcelona, Spain, <sup>11</sup>Nephrology Department, Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, Spain, <sup>12</sup>Nephrology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, <sup>13</sup>Nephrology Department, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain, <sup>14</sup>Nephrology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain, <sup>15</sup>Nephrology Department, Hospital San Pedro, Logroño, Spain, <sup>16</sup>Nephrology Department, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, Spain, <sup>17</sup>Nephrology Department, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, <sup>18</sup>Nephrology Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain, <sup>19</sup>IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>20</sup>Nephrology Department, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain and <sup>21</sup>Nephrology Department, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN), Grup de Treball de Malalties Glomerulars de la Societat Catalana de Nefrologia (GlomCAT), and Grupo Español de Estudio de Nefropatía Diabética (GEENDIAB)

Correspondence to: María José Soler; E-mail: mjsoler01@gmail.com; Twitter handle: @PepaSolerR

Received: 24.8.2019; Editorial decision: 15.11.2019

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)



## ABSTRACT

**Background.** Diabetic patients with kidney disease have a high prevalence of non-diabetic renal disease (NDRD). Renal and patient survival regarding the diagnosis of diabetic nephropathy (DN) or NDRD have not been widely studied. The aim of our study is to evaluate the prevalence of NDRD in patients with diabetes and to determine the capacity of clinical and analytical data in the prediction of NDRD. In addition, we will study renal and patient prognosis according to the renal biopsy findings in patients with diabetes.

**Methods.** Retrospective multicentre observational study of renal biopsies performed in patients with diabetes from 2002 to 2014.

**Results.** In total, 832 patients were included: 621 men (74.6%), mean age of  $61.7 \pm 12.8$  years, creatinine was  $2.8 \pm 2.2$  mg/dL and proteinuria 2.7 (interquartile range: 1.2–5.4) g/24 h. About 39.5% ( $n = 329$ ) of patients had DN, 49.6% ( $n = 413$ ) NDRD and 10.8% ( $n = 90$ ) mixed forms. The most frequent NDRD was nephroangiosclerosis (NAS) ( $n = 87$ , 9.3%). In the multivariate logistic regression analysis, older age [odds ratio (OR) = 1.03, 95% CI: 1.02–1.05,  $P < 0.001$ ], microhaematuria (OR = 1.51, 95% CI: 1.03–2.21,  $P = 0.033$ ) and absence of diabetic retinopathy (DR) (OR = 0.28, 95% CI: 0.19–0.42,  $P < 0.001$ ) were independently associated with NDRD. Kaplan–Meier analysis showed that patients with DN or mixed forms presented worse renal prognosis than NDRD ( $P < 0.001$ ) and higher mortality ( $P = 0.029$ ). In multivariate Cox analyses, older age ( $P < 0.001$ ), higher serum creatinine ( $P < 0.001$ ), higher proteinuria ( $P < 0.001$ ), DR ( $P = 0.007$ ) and DN ( $P < 0.001$ ) were independent risk factors for renal replacement therapy. In addition, older age ( $P < 0.001$ ), peripheral vascular disease ( $P = 0.002$ ), higher creatinine ( $P = 0.01$ ) and DN ( $P = 0.015$ ) were independent risk factors for mortality.

**Conclusions.** The most frequent cause of NDRD is NAS. Elderly patients with microhaematuria and the absence of DR are the ones at risk for NDRD. Patients with DN presented worse renal prognosis and higher mortality than those with NDRD. These results suggest that in some patients with diabetes, kidney biopsy may be useful for an accurate renal diagnosis and subsequently treatment and prognosis.

**Keywords:** chronic kidney disease, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, non-diabetic renal disease, renal biopsy

## INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is one of the most important health problems in the world and it is dramatically increasing in frequency [1]. One of the reasons is the progressive ageing of the population, along with the increase in overweight, obesity, unhealthy diets and physical inactivity, factors that increase the prevalence of this type of chronic disease. Currently, there are about 500 million people affected by DM worldwide. It is expected that by the year 2045, this number will have increased to about 693 million [2]. This increase will be more relevant in underdeveloped countries, such as Southeast Asia, South and Central America or Africa, where it is expected to increase by up to 150% [2]. Furthermore, DM is an important cause of chronic disease. In fact, in the last two decades, DM proportion has escalated up to 79% as a cause of years lived with disability (YLD). In men, it is the second cause of YLD and in women, the third, surpassed by chronic lumbar pain in both sexes and headaches in the case of women [3].

Chronic kidney disease will develop in between 30% and 40% of patients with Type 1 or Type 2 diabetes [4, 5]. DM is now the first cause of progressive renal disease that leads to end-stage renal disease (ESRD) and subsequently the need of renal replacement therapy (RRT) [6–8]. In diabetic patients, the presence of albuminuria is an independent risk factor for mortality. This mortality increases exponentially when albuminuria and a decrease in glomerular filtration rate (GFR) are associated [9]. The coexistence of DM and other cardiovascular risk factors such as smoking, hypertension (HTA) and dyslipidaemia exponentially raises the cardiovascular mortality rate of these patients [7].

The renal involvement of patients with diabetes is very heterogeneous, and when biopsied almost two-thirds of them are diagnosed with non-diabetic renal disease (NDRD) [10–12]. This

high prevalence of NDRD among biopsied patients with diabetes may be related to the fact that the renal biopsy in diabetic patients is usually performed to rule out other causes of renal disease [13, 14]. The role of renal biopsy in patients with diabetes has been under discussion for years [15]. In this context, cohort studies have been carried out with biopsied diabetic patients. Most studies are retrospective and unicentric with a variable cohort size [16, 17]. In these populations, the prevalence and risk factors of NDRD versus diabetic nephropathy (DN) have been studied [11, 12, 18–25]. As the renal prognosis is worse in DN than in NDRD patients, the diagnosis of renal injuries may be helpful to stratify our diabetic patients [19, 25–27]. However, until now, no differences have been found in survival between DN and NDRD patients [12].

The aim of our study is to analyse, with a multicentric study, the prevalence of NDRD in a cohort of biopsied patients with diabetes. In addition, we also plan to study whether clinical and analytical data may be useful to predict NDRD in patients with diabetes and renal involvement. Finally, we plan to find differences in renal and patient prognosis according to the diagnosis in the renal biopsy (DN versus NDRD).

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

This retrospective cohort study was performed in 18 nephrology departments from the Spanish Group for the Study of Glomerular diseases (GLOSEN), the Catalanian Group for the Study of Glomerular diseases (GLOMCAT) and the Spanish Group of Diabetic Nephropathy (GEENDIAB). Data from renal biopsies performed in patients with diabetes from 2002 to 2014 were collected. Patient identification was performed by reviewing

histopathological charts and clinical histories. The Medical Ethics Committee of Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain approved the study protocol; the approval number is CEIC2013/5468/I.

### Variables studied

A total of 112 variables were studied: 58 (51.8%) were clinical and 54 (48.2%) were laboratory data. Patient demographic characteristics were recorded (age, gender and race), along with history of HTA, dyslipidaemia, duration of DM, presence or absence of diabetic retinopathy (DR), diabetic neuropathy, ischaemic heart disease, previous stroke, peripheral vascular disease, malignancy, systemic disease, and treatment with renin-angiotensin-aldosterone system blockers (RAASB), oral antidiabetics, insulin, statin and aldosterone antagonists.

At the time of renal biopsy, weight, height, systolic blood pressure (BP) and diastolic BP were recorded. In terms of laboratory data, renal function [serum creatinine in milligram per deciliter and estimated glomerular filtration rate (eGFR) according to Modification of Diet in Renal Disease-4 in mL/min/1.73 m<sup>2</sup>], urea in milligram per decilitre, fasting blood glucose levels in milligram per deciliter, proteinuria (g/24 h), microhaematuria, autoimmune markers [antinuclear antibodies (ANAs), Anti-double stranded DNA (Anti-DsDNA), Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs), Anti-Glomerular Basement Membrane (anti-GBM) and cryoglobulins] and viral serology (anti-Hepatitis C Virus (HCV), surface antigen of the hepatitis B virus (HBsAg) and anti-Human Immunodeficiency Virus (anti-HIV)) were all examined.

The indications of renal biopsy such as nephrotic syndrome, acute kidney injury (AKI), nephrotic proteinuria in patients with diabetes and <5 years of evolution, nephrotic proteinuria without DR, abrupt decrease in eGFR, micro/macrohaematuria, signs or symptoms of systemic disease and proteinuria >1 g (excluded nephrotic) in patients with diabetes and <5 years of evolution were also recorded.

Renal biopsies were reviewed for this study at every participating centre. The morphological characteristics found in the biopsy (number of glomeruli, diffuse or nodular mesangial expansion, global or segmental sclerosis, percentage of glomerulosclerosis and increase of basement glomerular membrane) and the final diagnoses were collected. Based on the diagnoses, the renal biopsies were classified into three categories: isolated DN, NDRD or DN-superimposed NDRD (DN plus NDRD) [11].

Finally, the follow-up was assessed at 1, 3, 5 and 10 years post-renal biopsy. The variables evaluated were renal function (creatinine level and GFR), urea concentration, fasting blood glucose, 24-h proteinuria, microalbuminuria, urine protein/creatinine ratio, need for RRT and death.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM's SPSS Statistics version 20.0. The variables are expressed in mean and standard deviation and the qualitative variables in percentages. The distribution of variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Univariate comparisons between groups were performed using a Chi-squared test for categorical variables and one-way analysis of variance test for comparing means. A multivariate analysis of variables considered as potential predictors of DN versus NDRD (dependent variable) was performed using binary logistic regression. Regarding the study of survival and the need for RRT, Kaplan-Meier curves and log-rank tests

were performed. For the multivariate analysis, the Cox regression was performed to find the risk factors for mortality and for the start of RRT. A  $P < 0.05$  was considered a statistically significant difference.

## RESULTS

### Baseline characteristics of the population

A total of 832 patients with diabetes and kidney biopsy were included in the study. The most relevant clinical and analytical data at the time of renal biopsy are summarized in [Table 1](#). Patients were classified according to the pathological diagnosis: DN, NDRD or DN plus NDRD (mixed forms). The average age of the population was  $61.7 \pm 12.8$  years old; however, the patients with NDRD were older ( $P < 0.05$ ). About 74.6% ( $n = 621$ ) of the patients were men. Some 7.1% of the total patients ( $n = 59$ ) had Type 1 DM, and a significantly greater proportion was observed in the isolated DN group. In total, 722 patients (87%) had HTA. The predominant race was Caucasian ( $n = 646$ , 77.6%) in all groups. The average duration of DM was  $10.8 \pm 8.6$  years, and patients with NDRD had a significantly shorter time of evolution of DM. About 26.6% of patients ( $n = 221$ ) had DR, with a higher proportion in cases with DN ( $P < 0.05$ ). The mean creatinine level was  $2.8 \pm 2.2$  mg/dL and patients with NDRD had a significantly worse renal function ( $P < 0.05$ ). The median (interquartile range 25–75) proteinuria was 2.7 (1.2–5.4) g/24 h and there were no differences between the three groups. Microhaematuria was observed in 34.6% ( $n = 288$ ) of the cases, most frequently in the NDRD group. It is relevant to highlight that one-third of patients with isolated DN have microhaematuria.

The markers of systemic disease are summarized in the [Supplementary data, Table S1](#). Serologic testing positive for ANA and ANCA was found more commonly in patients with diabetes and NDRD at kidney biopsy ( $P < 0.05$ ).

### Indications for renal biopsy

The indications for renal biopsy are summarized in [Table 2](#). The most frequent indication for renal biopsy in all studied patients was nephrotic syndrome ( $n = 261$ , 31.4%), followed by abrupt reduction of eGFR in patient with previous stable renal function ( $n = 173$ , 20.8%), AKI ( $n = 118$ , 14.2%), nephrotic proteinuria without DR ( $n = 89$ , 10.7%), signs or symptoms of systemic disease ( $n = 53$ , 6.4%), proteinuria >1 g with DM <5 years of evolution ( $n = 46$ , 5.5%), micro/macrohaematuria ( $n = 42$ , 5%) and nephrotic proteinuria with DM <5 years of evolution ( $n = 18$ , 2.2%). Interestingly in NDRD patients, haematuria, AKI and the suspicion of systemic disease were more frequent as a reason for renal biopsy ( $P < 0.001$ ). Among the patients with haematuria, 69.1% were diagnosed with NDRD. AKI was both the indication for renal biopsy in 66.1% of the cases and the suspicion of systemic disease in 67.9% of NDRD as compared with DN patients ([Table 2](#)).

### Results of renal biopsy

DN was diagnosed in 39.5% ( $n = 329$ ) of patients, NDRD in 49.6% ( $n = 413$ ) and DN-superimposed NDRD in 10.8% ( $n = 90$ ). The most frequent NDRD was benign nephroangiosclerosis (NAS) ( $n = 87$ , 9.3%), followed by immunoglobulin A (IgA) nephropathy (IgAN) ( $n = 44$ , 4.7%), membranous nephropathy (MN) ( $n = 43$ , 4.6%), acute interstitial nephritis (AIN) ( $n = 40$ , 4.3%), acute tubular necrosis ( $n = 26$ , 2.8%), focal segmental glomerulosclerosis ( $n = 25$ , 2.7%) and extracapillary glomerulonephritis ( $n = 20$ ,

**Table 1. Baseline characteristics of the population**

Characteristics	All patients	DN	NDRD plus DN	NDRD	P-value
Patients, n (%)	832 (100)	329 (39.5)	90 (10.8)	413 (49.6)	–
Age, years	61.7 ± 12.8	59 ± 12.8	62.3 ± 12.1	63.7 ± 12.6	<0.001
Male sex, n (%)	621 (74.6)	245 (74.5)	72 (80)	304 (73.6)	0.449
Type 1 DM, n (%)	59 (7.1)	37 (11.2)	8 (8.9)	14 (3.4)	<0.001
HTA, n (%)	722 (87)	293 (89.6)	77 (85.6)	352 (86)	0.275
Systolic BP, mmHg	144 ± 25	150 ± 26	150 ± 25	138 ± 23	<0.001
Diastolic BP, mmHg	77 ± 12	79 ± 13	77 ± 12	75 ± 12	0.015
Race, n (%)					
Caucasian	646 (77.6)	234 (94)	71 (94.7)	341 (94.2)	
Black	4 (0.5)	2 (0.8)	0	2 (2.7)	0.069
Asiatic	7 (0.8)	1 (0.4)	0	6 (1.7)	
Unknown	29 (3.5)	12 (4.8)	2 (2.7)	15 (4.1)	
Duration of DM, years	10.8 ± 8.6	12.2 ± 8.4	12.1 ± 9.3	9.4 ± 8.5	<0.001
DR, n (%)	221 (26.6)	145 (44.1)	30 (33.3)	46 (11.1)	<0.001
Creatinine, mg/dL	2.8 ± 2.2	2.6 ± 1.7	3.5 ± 3.1	2.9 ± 2.3	0.003
eGFR (MDRD-4)	38.2 ± 27.5	40.2 ± 26	32.7 ± 27.7	37.9 ± 28.3	0.133
Proteinuria, g/24 h	2.7 (1.2–5.4)	3.2 (3.9–4.9)	2.5 (2.8–4.7)	2.4 (3.4–4.3)	0.254
Microhaematuria, n (%)	288 (34.6)	93 (33.7)	38 (45.2)	157 (47.9)	0.001
Fasting plasma glucose, mg/dL	138.5 ± 64	143.2 ± 66.8	140.4 ± 65.3	134.3 ± 60.5	0.179

Statistical analysis: analysis of variance. MDRD, Modification of Diet in Renal Disease. Data are presented as mean ± SD or median (interquartile range, 25–75) unless otherwise indicated. Bold values:  $P < 0.05$ . DM, diabetes mellitus; HTA, hypertension; BP, blood pressure; DR, diabetic retinopathy, eGFR, estimated glomerular filtration rate. Note: Bold values are with statistical significance.

**Table 2. Indications of renal biopsy**

Indications	DN	NDRD plus DN	NDRD
Patients, n (%)	329 (39.5)	90 (10.8)	413 (49.6)
Nephrotic syndrome or fast increase of proteinuria, n (%)	138 (52.9)	28 (10.7)	95 (36.4)
Abrupt decrease in eGFR in patient with stable renal function, n (%)	76 (43.9)	21 (12.1)	76 (43.9)
AKI, n (%)	23 (19.5)	17 (14.4)	78 (66.1)
Nephrotic proteinuria without DR, n (%)	36 (40.4)	7 (7.0)	46 (51.7)
Signs of symptoms of systemic disease, n (%)	13 (24.5)	4 (7.5)	36 (67.9)
Proteinuria >1 g in DM with <5 years of evolution, n (%)	16 (34.8)	5 (10.9)	25 (54.3)
Micro/macohaematuria, n (%)	11 (26.2)	5 (11.9)	26 (61.9)
Nephrotic proteinuria with DM <5 years of evolution, n (%)	6 (33.3)	1 (5.6)	11 (61.1)
Others, n (%)	10 (31.3)	2 (6.3)	20 (62.5)

AKI, acute kidney injury.

2.1%). The other NDRD diagnoses were less represented in the cohort (Figure 1). About 3.7% ( $n = 34$ ) of patients did not have a diagnosis because the glomeruli were sclerotic, and 2.8% ( $n = 26$ ) were unclassifiable because they did not have enough material.

### Predictive factors for non-diabetic nephropathy

To identify the predictors of NDRD, a multivariate binary logistic regression analysis was performed including the variables with statistical significance in the bivariate analyses: age, creatinine, the presence of microhaematuria, time duration of DM and the presence of DR (Table 3). The independent risk factors for NDRD were the presence of microhaematuria, older age and the absence of DR. The model's discriminatory capacity obtained a receiver operating characteristic curve with an area under the curve of 0.721 (95% confidence interval 0.677–0.765) (Supplementary data, Figure S2).

### Renal prognosis and survival

Actuarial survival analyses of the study cohort and renal prognosis (need for RRT) were performed. About 38.6% ( $n = 321$ ) of

the patients needed RRT during the follow-up period. Of these patients, 50.2% were affected by DN ( $n = 165$ ), 27.8% ( $n = 115$ ) of patients with NDRD and 45.6% ( $n = 41$ ) with mixed forms. The overall mortality of the patients at 10-year post-renal biopsy was 21.6% ( $n = 180$ ), of which 46.1% ( $n = 83$ ) were diagnosed with DN, 40.6% ( $n = 73$ ) with NDRD and 13.3% ( $n = 24$ ) with mixed forms. Survival analysis using Kaplan–Meier curves showed that patients with DN or NDRD plus DN presented worse renal prognosis than NDRD (log-rank test  $P < 0.001$ ) and higher mortality (log-rank test,  $P = 0.029$ ; see Figure 2). It is important to mention that differences in renal prognosis are evident very early after renal biopsy. In the multivariate Cox analysis adjusted by sex, age, creatinine, proteinuria, treatment with RAASB, ischaemic heart disease, peripheral vascular disease, DR and diagnosis in renal biopsy of DN, older patients ( $P < 0.001$ ), higher creatinine level ( $P < 0.001$ ), higher proteinuria ( $P < 0.001$ ), the presence of DR ( $P = 0.007$ ) and the diagnostic of DN ( $P < 0.001$ ) were identified as risk factors for RRT. In addition, older patients ( $P < 0.001$ ), peripheral vascular disease ( $P = 0.002$ ), higher creatinine level ( $P = 0.01$ ) and the diagnostic of DN in renal biopsy ( $P = 0.015$ ) were identified as independent risk factors for mortality (Table 4).



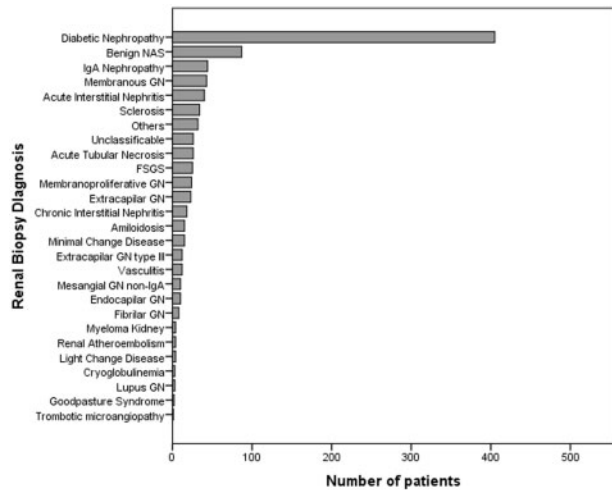


FIGURE 1: Diagnosis from renal biopsy: distribution of the number of patients according to their diagnosis in renal biopsy. GN, glomerulonephritis; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis.

Table 3. Predictive factors for NDRD in diabetic patients

Parameter	OR (95% CI)	P-value
Microhaematuria (yes/no)	1.51 (1.03–2.21)	<b>0.033</b>
Age, years	1.03 (1.02–1.05)	<b>&lt;0.001</b>
DR (yes/no)	0.28 (0.19–0.42)	<b>&lt;0.001</b>
Time of duration of DM, years	0.98 (0.96–1)	0.086

Multivariate binary logistic regression analysis. Dependent variable: NDRD. OR: odds ratio; 95% CI: confidence interval of 95%.

Note: Bold values are with statistical significance.

## DISCUSSION

In our studied cohort of 832 patients with DM, the largest European study to date of renal biopsy findings in patients with diabetes, approximately two-thirds of the patients had NDRD as a unique or contributing cause of renal disease. The most frequent indication of renal biopsy was nephrotic syndrome. In our study, the first cause of NDRD was benign NAS. We found that microhaematuria, older age and absence of DR were independent predictors of NDRD in renal biopsy in diabetic patients. Our results reinforce the clinical belief that diabetic patients with microhaematuria, older age and without DR are more prone to develop NDRD. Regarding the renal prognosis, we found that patients with DN or DN plus NDRD presented a higher risk of needing RRT than patients with NDRD. In addition, older age, higher creatinine level, higher proteinuria, DR and DN involvement were identified as independent risk factors for the need of RRT. Patients with biopsy-proven DN or mixed forms also had a higher mortality rate when compared with those with NDRD. In addition, older age, higher creatinine level, the presence of peripheral vascular disease and the diagnostic of DN in renal biopsy were identified as risk factors for mortality.

Previous studies focused on renal biopsies of diabetic patients with >100 patients are summarized in Table 5 [11, 18, 19, 22, 26, 28–40]. We must take into consideration that most of these studies are retrospective and include <250 patients [12, 18, 19, 22–24, 26, 29, 32, 35, 40–43]. In our study, we strived to collect data of 832 kidney biopsies performed in 18 Spanish

centres. For this purpose, three working groups participated in this study: GLOSEN, GLOMCAT and GEENDIAB. To our knowledge, this is the largest study performed in Europe.

The indication of renal biopsy in general clinical practice in patients with diabetes is usually prompted by the clinical suspicion of NDRD [6, 10, 13, 14]. Thus, the indications for renal biopsy in our study correspond to those described in the literature: nephrotic syndrome, abrupt reduction of eGFR in a patient with previous stable renal function, renal failure, nephrotic proteinuria without DR, signs or symptoms of systemic disease, proteinuria >1 g with DM <5 years of evolution, micro/macrohaematuria and nephrotic proteinuria with DM <5 years of evolution. In concordance with our study, Liu et al. [28], in a Chinese cohort of biopsied diabetic patients, showed that the most frequent indication for kidney biopsy in patients with diabetes was nephrotic syndrome. In our study, we observed that nephrotic syndrome was more frequent in patients with isolated DN [12]. As expected, it is worthy of mention that haematuria, AKI and suspicion of systemic disease were mainly observed in NDRD patients. As in our study, according to Liu et al. [28], AKI and microhaematuria as indications of renal biopsy are associated with NDRD in diabetic patients.

The results of the renal biopsy diagnoses, namely DN, NDRD or mixed forms, in diabetic patients are variable: biopsy-proven DN is diagnosed in from 6.5% to 73.9%, NDRD from 18.2% to 82.9% and mixed forms from 4% to 45.5% [11, 18–20, 22, 26, 28–39]. In our study, the percentage of DN was 39.5%, NDRD 49.6% and mixed forms 10.8%. In concordance, Sharma et al. [11] and Liu et al. [28] found 44.7% and 37% of biopsy-proven DN, respectively. The most frequent NDRD in the previously published studies was IgAN [12, 21, 27, 33, 39, 40, 43, 44], followed by focal segmental glomerulosclerosis [18, 23, 32, 45], MN [19, 28, 38] and AIN [36, 41, 42]. Surprisingly, in our Spanish cohort, the most frequent cause of NDRD was benign NAS. Whether this difference may be related to a higher prevalence of HTA in our cohort of biopsied diabetic patients (87%) as compared with the other cohorts is unknown. As compared with our cohort, the percentage of HTA in the Chinese study was 50.8% [28]; however, in the rest of the studies, the prevalence of HTA was similar to our population [21, 22, 26–29, 33, 40, 41, 46].

In the present study, older age, presence of microhaematuria and absence of DR were identified as independent risk factors for NDRD. Previous studies also identified older age [12], presence of microhaematuria [21, 26, 29, 33, 46] and absence of DR [12, 19, 25, 26, 29, 33, 42] as risk factors for NDRD. The fact that microhaematuria and DR were associated with NDRD was expected; however, it is interesting to note that our study confirms that older age in patients with diabetes is a risk factor for NDRD. These results suggest that in older patients with diabetes, renal biopsy should be indicated under the minimal suspicion of non-diabetic kidney disease. In addition, some studies identified lower BP [46], elevated haemoglobin [19, 29], lower glycosylated haemoglobin (HbA1c) [29], elevated proteinuria [33] and decreased creatinine level [26] as risk factors for NDRD. In other studies, increased creatinine level [12, 42] and lower proteinuria [12, 21, 26] were also identified as independent risk factors for NDRD. Even though a shorter duration of DM has been identified as an independent risk factor for NDRD [11, 12, 19, 22, 24, 26, 27, 29, 43, 46], our study was not able to confirm it in the multivariate analysis. The discordance of these results regarding the DM duration may be in part related to the unreliability of this data, as patients frequently do not know when Type 2 diabetes started and their diagnosis may have been delayed. Fiorentino et al. [16] concluded, in a recent meta-analysis with a

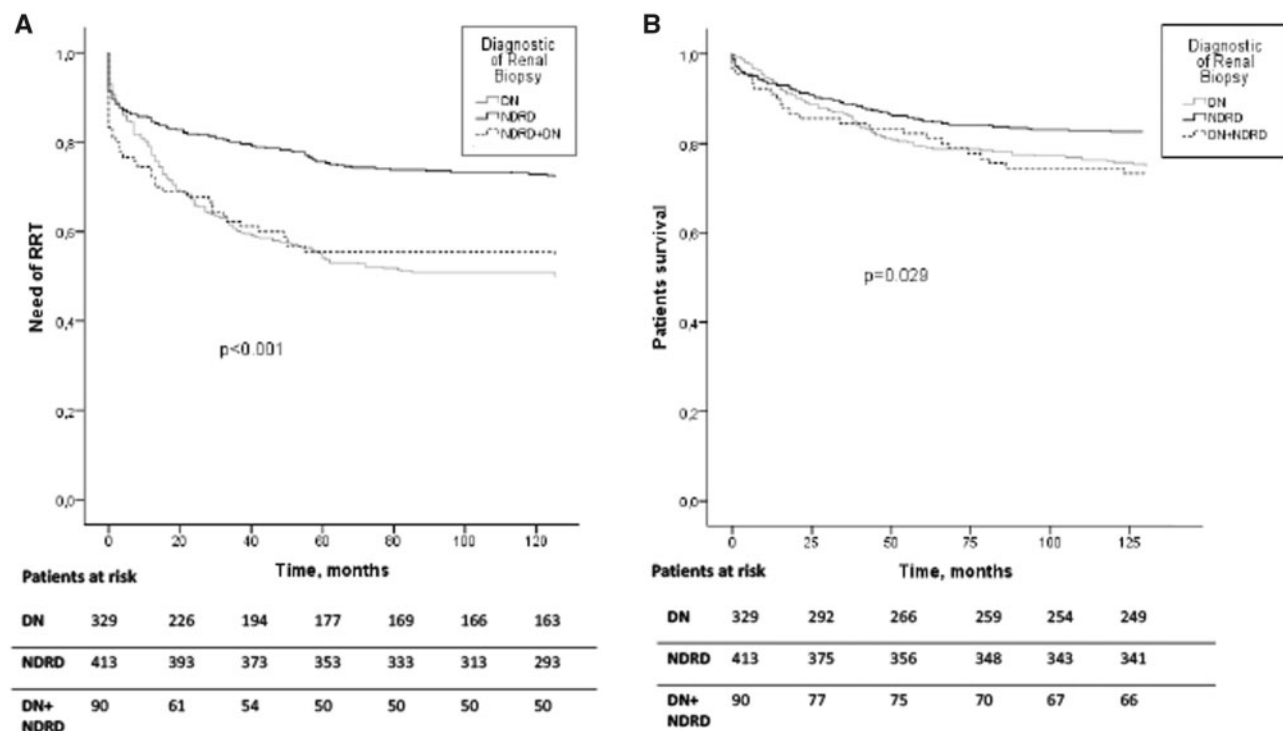


FIGURE 2: Renal and patient survival curves in all groups studied. Analysis using Kaplan–Meier of the different groups divided according to renal diagnoses: NDRD, DN and mixed forms (DN plus NDRD). (A) Renal replacement therapy (RRT). (B) Mortality. The need of RRT (log-rank test  $P < 0.001$ ) and mortality (log-rank test  $P = 0.029$ ) were significantly increased in biopsy-proven DN patients.

Table 4. Multivariate Cox regression analysis for need of RRT and mortality

Variables	HR (95% CI)	P-value
<b>Need of renal replacement therapy</b>		
Model 1: Age, sex, ischaemic heart disease, peripheral vascular disease, DR, creatinine, proteinuria, treatment with RAASB and DN		
Age, years	1.017 (1.006–1.028)	<0.001
Sex (men versus women)	1.251 (0.918–1.706)	0.155
Ischaemic heart disease (yes versus no)	1.270 (0.907–1.777)	0.164
Peripheral vascular disease (yes versus no)	1.209 (0.873–1.673)	0.253
DR (yes versus no)	1.506 (1.121–2.024)	0.007
Creatinine, mg/dL	1.276 (1.224–1.330)	<0.001
Proteinuria, g/24 h	1.060 (1.032–1.088)	<0.001
Treatment with RAASB (yes versus no)	1.076 (0.791–1.466)	0.641
DN (DN versus NDRD/NDRD plus DN)	1.900 (1.425–2.533)	<0.001
<b>Mortality</b>		
Model 2: Age, sex, ischaemic heart disease, peripheral vascular disease, DR, creatinine, proteinuria, treatment with RAASB and DN		
Age, years	1.039 (1.022–1.057)	<0.001
Sex (men versus women)	1.305 (0.870–1.957)	0.198
Ischaemic heart disease (yes versus no)	1.003 (0.643–1.563)	0.99
Peripheral vascular disease (yes versus no)	1.878 (1.252–2.818)	0.002
DR (yes versus no)	1.191 (0.787–1.802)	0.409
Creatinine, mg/dL	1.100 (1.023–1.182)	0.01
Proteinuria (g/24 h)	1.019 (0.981–1.059)	0.322
Treatment with RAASB (yes versus no)	1.165 (0.773–1.755)	0.466
DN (DN versus NDRD/NDRD plus DN)	1.591 (1.096–2.308)	0.015

HR, hazard ratio; CI, confidence interval. DR, diabetic retinopathy; RAASB, renin angiotensin system blockade; DN, diabetic nephropathy. Bold values:  $P < 0.05$ . Note: Bold values are with statistical significance.

total of 48 studies ( $n = 4876$ ) of biopsies performed in patients with diabetes, that a lower systolic BP, lower level of HbA1c, shorter duration of DM and absence of DR were predictors of

NDRD. Higher creatinine level was a predictor of DN, and the higher level of creatinine and lower GFR were an indicator for the superimposed DN plus NDRD.

Table 5. Main characteristics, histological findings and predictive factors for NDRD in biopsied diabetic patients (with  $n > 100$  patients)

Study (year)	Patients (n)	DN, n (%)	NDRD, n (%)	Mixed forms, n (%)	Most common NDRD, n (%)	Risk factors for NDRD
Current study	832	329 (39.5)	413 (49.6)	90 (10.8)	Hypertensive nephrosclerosis (87, 9.7%), IgAN (44, 4.7%), MN (43, 4.6%)	Older age, microhaematuria, absence of DR
Liu et al. [28]	1604	717 (44.7)	787 (49.1)	100 (6.2)	MN (630, 39.3%), IgAN (287, 17.9%), MCD (215, 13.4%)	–
Imtiaz et al. [22]	206	74 (35.9)	87 (42.2)	45 (21.8)	–	Shorter duration of DM
Liu et al. [29]	200	93 (46.5)	107 (53.5)	–	IgAN (65, 32.7%), MN (37, 18.7%), FSGS (11, 5.6%)	Higher level of Hb, microhaematuria, shorter duration DM, lower BP, lower level of HbA1c
Zhuo et al. [40]	210	14 (6.5)	174 (82.9)	22 (10.7)	IgAN (62, 28.7%), MN (35, 16.2%), FSGS (6, 2.8%)	–
Sharma et al. [11]	620	227 (37)	220 (36)	164 (27)	ATN (109, 17.8), FSGS (69, 11.3%), hypertensive nephrosclerosis (70, 11.5%), IgAN (35, 5, 7%)	Shorter duration of DM
Byun et al. [26]	110	41 (37.3)	59 (53.6)	10 (9.1)	IgAN (48, 43.5%), MN (16, 14.5%), crescentic GN (8, 7.2%)	Absence of DR, shorter duration of DM, lower level of proteinuria, lower level of creatinine
Oh et al. [30]	126	50 (39.7)	65 (51.6)	11 (8.7)	IgAN (20, 16%), MN (15, 11.9%), FSGS (10, 7.6%), MPGN (6, 4.7%)	–
Chong et al. [31]	110	69 (62.7)	20 (18.2)	21 (19.1)	AIN (54, 48.8%), hypertensive nephrosclerosis (27, 24.4%), MCD (8, 7.3%)	AKI, absence of DR
Haider et al. [32]	567	207 (38.1)	174 (32)	162 (29.8)	FSGS (92, 17%), AIN (71, 13%), IgAN (49, 9%), MN (16, 3%)	–
Chang et al. [19]	119	43 (36.2)	64 (53.8)	12 (10)	MN (39, 32.9%), MCD (19, 15.8%), FSGS (14, 11.8%), IgAN (14, 11.8%)	Higher level of Hb, absence of DR, shorter duration of DM
Bi et al. [33]	220	120 (54.5)	–	100 (45.5)	IgAN (75, 34%), MN (48, 22%), mesangial-proliferative GN (31, 14%)	Microhaematuria, higher level of proteinuria, absence of DR
Zhang et al. [34]	130	96 (73.9)	34 (26.1)	–	IgAN (22, 16.9%), MN (8, 6.15%)	–
Zhou et al. [35]	110	60 (54.5)	50 (45.5)	–	IgAN (37, 34%), MN (24, 22%), MPGN (15, 14%)	–
Pham et al. [18]	232	64 (27.5)	123 (53.2)	45 (19.3)	FSGS (49, 21%), MCD (35, 15.3%), IgAN (35, 15.3%), MN (31, 13.3%)	–
Soni et al. [36]	160	44 (27.5)	68 (42.5)	48 (30)	AIN (29, 18.1%), post-infectious GN (28, 17.2%), MN (18, 11.2%), FSGS (12, 7.7%)	–
Rychlik et al. [37]	163	69 (42.4)	77 (47.5)	17 (10.1)	IgAN (25, 15%), MN (20, 12%), PICGN (19, 11.5%)	–
Mazzucco et al. [38]	393	156 (39.7)	169 (43)	68 (17.3)	MN (91, 23.1%), IgAN (80, 20.3%), post-infectious GN (82, 20.9%), MCD (49, 12.4%)	–
Suzuki et al. [39]	109	80 (73.3)	–	29 (26.7)	IgAN (49, 44.8%), proliferative GN (41, 37.9%), MN (8, 6.9%), AIN (8, 6.9%), FSGS (4, 3.4%)	–

FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MCD, minimal change disease; ATN, acute tubular necrosis; GN, glomerulonephritis; PICGN, pauci-immune crescentic glomerulonephritis; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; Hb, haemoglobin. Note: Bold values are with statistical significance.

When we analysed the renal prognosis, we confirmed that biopsy-proven DN is a risk factor for ESRD. Previous studies had shown that patients with DN had worse renal prognosis [12, 19, 25–27]. Age, DR, serum creatinine, proteinuria and DN were identified as risk factors for ESRD. Wong et al. also identified a higher level of serum creatinine and proteinuria as risk factors for renal disease progression [27]. Proteinuria is a classic risk factor for ESRD in diabetic patients [1, 12]. Some studies with lower numbers of patients also found the presence of DR as an independent risk factor for ESRD [19]. Chang et al. performed two Cox regression models to identify the independent risk

factors for ESRD. In the first model, higher creatinine level, higher systolic BP, longer duration of DM and the presence of DN in the renal biopsy were the identified risk factors. Surprisingly, in the second model, when the presence of DR was added, the duration of DM and the presence of DN were no longer considered risk factors for ESRD [19]. In our study, which included DR in the analysis, the presence of DN in the renal biopsy persists as an independent risk factor for ESRD. These results reinforce the knowledge that the diagnosis of NDRD in diabetic patients should be performed, proving that it is crucial, because these patients may benefit from specific treatments

and thus achieve a better renal prognosis than patients with diabetes and biopsy-proven DN. As shown in our previous study, treatment with RAASB did not modify the renal prognosis in biopsied diabetic patients [27]. Probably, the RAASB confers a better renal protection in early stages of DM. The mean duration of DM in this cohort is ~11 years, so the renal histological changes might be too advanced. Another reason for this may be possibly explained by a bias in patient selection, as renal biopsy in diabetic patients is currently performed under the suspicion of another NDRD, AKI or heavy proteinuria, among others.

Regarding patient survival, we found that biopsy-proven DN was a risk factor for mortality. There is only one study with diabetic patients in which patient survival was compared between DN and NDRD, and no differences were found between the two groups [12]. To our knowledge, our study is the first that identified older age, peripheral vascular disease, increased creatinine level and DN as risk factors for mortality in a biopsied cohort of patients diagnosed with diabetes. Older age, peripheral vascular disease and increased serum creatinine level are risk factors clearly related to the DM complications previously described for mortality in diabetic patients, indicating that these risk factors are maintained when kidney biopsy was performed [9]. More interestingly and newly found, we have now identified biopsy-proven DN as an independent risk factor for mortality. Our results regarding the increase in mortality in DN patients may be ascribed to two possible causes: (i) the known increased risk of mortality in diabetic kidney disease patients and (ii) NDRD can benefit from specific treatments that may be able to modify renal and patient prognosis.

Our study has several limitations. Overall, ~78% of patients in this cohort are Caucasian; therefore, the renal histology and renal prognosis may be different from other populations. A high percentage of kidney biopsies were reported as unclassifiable, limiting the analyses. Furthermore, the glycosylated haemoglobin data, microalbuminuria and urine protein/creatinine ratio were eliminated from the analysis due to the high percentage of missed values.

In conclusion, the number of renal biopsies performed in patients with diabetes has been increasing in recent times. In our Spanish cohort, ~60% of biopsies in patients with diabetes yielded a NDRD with or without DN. The identification of risk factors for NDRD of DM patients may help us identify patients at risk for NDRD and subsequently indicate the specific treatment for improving renal and patient prognosis. To our knowledge, this study is the first to demonstrate that diabetic patients with biopsy-proven DN have worse renal and survival prognoses. Further studies are necessary to determine the importance of renal biopsy when it comes to treatment and renal prognosis in daily clinical practice with diabetic patients.

## SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data are available at [ckjonline.com](http://ckjonline.com).

## ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to the members of GLOSEN, GEENDIB and GLOMCAT for their participation with helping this study become a reality. S.B. performed this work within the basis of her thesis at the Department de Medicina of Universitat Autònoma de Barcelona.

## FUNDING

The authors are current recipients of research grants from the FONDO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA-FEDER, ISCIII, PI17/00257 and REDINREN, RD16/0009.

## AUTHORS' CONTRIBUTIONS

M.J.S. and X.F. collaborated on the original idea and study design. S.B. carried out the study as part of her doctoral thesis, with the supervision of M.J.S. and J.P. All authors contributed to the inclusion of patients in the cohort. S.B. and M.J.S. collaborated on the statistical analysis and wrote the article. All authors approved the final version of the submitted manuscript.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

M.J.S. reports conflicts of interest with NovoNordisk, Janssen, Boehringer, Eli Lilly, AstraZeneca and Esteve.

## REFERENCES

1. Espinel E, Fort J, Agraz I et al. Renal biopsy in type 2 diabetic patients. *J Clin Med* 2015; 4: 998–1009
2. International Diabetes Federation (IDF). Eighth Edition 2017. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. 2017, 1–150
3. James SL, Abate D, Abate KH et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789–1858
4. Guideline Development Group; Bilo H, Coentrao L, Couchoud C et al. Clinical practice guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: ii1–ii142
5. Rossing K, Christensen PK, Hovind P et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1596–1605
6. Suarez MLG, Thomas DB, Barisoni L et al. Diabetic nephropathy: is it time yet for routine kidney biopsy? *World J Diabetes* 2013; 4: 245
7. Liang S, Zhang XG, Cai GY et al. Identifying parameters to distinguish non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e64184
8. Catalunya GD. Registre de malalts renals de catalunya. *Informe Estadistic* 2016
9. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 302–308
10. Bermejo S, Pascual J, Soler MJ. The current role of renal biopsy in diabetic patients. *Minerva Med* 2018; 109: 116–125
11. Sharma SG, Bombardieri AS, Radhakrishnan J et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1718–1724
12. Bermejo S, Soler MJ, Gimeno J et al. Factores predictivos de nefropatía no diabética en pacientes diabéticos. Utilidad de la biopsia renal. *Nefrología* 2016; 36: 535–544
13. Rocco MV, Berns JS. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 850–886



14. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41: S105–S118
15. Bermejo S, Pascual J, Soler MJ. The large spectrum of renal disease in diabetic patients. *Clin Kidney J* 2017; 10: 255–256
16. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 97–110
17. Anders HJ, Huber TB, Isermann B et al. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 361–377
18. Pham TT, Sim JJ, Kujubu DA et al. Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients. *Am J Nephrol* 2007; 27: 322–328
19. Chang TI, Park JT, Kyung KJ et al. Renal outcomes in patients with type 2 diabetes with or without coexisting non-diabetic renal disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92: 198–204
20. Zhuo L, Zou G, Li W et al. Prevalence of diabetic nephropathy complicating non-diabetic renal disease among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Med Res* 2013; 18: 4
21. Mak SK, Gwi E, Chan KW et al. Clinical predictors of non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2588–2591
22. Imtiaz S, Drohlija M, Nasir K et al. Analysis of renal diseases detected in renal biopsies of adult patients: a single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; 28: 368
23. Mou S, Wang Q, Liu J et al. Prevalence of non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 354–359
24. Horvatic I, Tisljar M, Kacinari P et al. Non-diabetic renal disease in Croatian patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104: 443–450
25. Soleymanian T, Hamid G, Arefi M et al. Non-diabetic renal disease with or without diabetic nephropathy in type 2 diabetes: clinical predictors and outcome. *Ren Fail* 2015; 37: 572–575
26. Byun JM, Lee CH, Lee SR et al. Renal outcomes and clinical course of nondiabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 565–572
27. Wong TYH, Choi PCL, Szeto CC et al. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting nondiabetic nephropathies. *Diabetes Care* 2002; 25: 900–905
28. Liu D, Huang T, Chen N et al. The modern spectrum of biopsy-proven renal disease in Chinese diabetic patients—a retrospective descriptive study. *Peer J* 2018; 6: e4522
29. Liu MY, Chen XM, Sun XF et al. Validation of a differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases and the establishment of a new diagnostic model. *J Diabetes* 2014; 6: 519–526
30. Oh SW, Kim S, Na KY et al. Clinical implications of pathologic diagnosis and classification for diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97: 418–424
31. Chong YB, Keng TC, Tan LP et al. Clinical predictors of non-diabetic renal disease and role of renal biopsy in diabetic patients with renal involvement: a single centre review. *Ren Fail* 2012; 34: 323–328
32. Haider DG, Peric S, Friedl A et al. Kidney biopsy in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2011; 76: 180–185
33. Bi H, Chen N, Ling G et al. Nondiabetic renal disease in type 2 diabetic patients: a review of our experience in 220 cases. *Ren Fail* 2011; 33: 26–30
34. Zhang PP, Ge YC, Li SJ et al. Renal biopsy in type 2 diabetes: timing of complications and evaluating of safety in Chinese patients. *Nephrology* 2011; 16: 100–105
35. Zhou J, Chen X, Xie Y et al. A differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1940–1945
36. Soni SS, Gowrishankar S, Kishan AG et al. Non diabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus. *Nephrology* 2006; 11: 533–537
37. Rychlík I, Jančová E, Tesař V et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3040–3049
38. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 713–720
39. Suzuki D, Takano H, Toyoda M et al. Evaluation of renal biopsy samples of patients with diabetic nephropathy. *Intern Med* 2001; 40: 1077–1084
40. Zhuo L, Ren W, Li W et al. Evaluation of renal biopsies in type 2 diabetic patients with kidney disease: a clinicopathological study of 216 cases. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 173–179
41. Yaqub S, Kashif W, Hussain SA. Non-diabetic renal disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23: 1000–1007
42. Kong W-Y, Cheah P-L, Tan S-Y et al. Clinical predictors of non-diabetic renal disease and role of renal biopsy in diabetic patients with renal involvement: a single centre review. *Ren Fail* 2012; 34: 323–328
43. Tone A, Shikata K, Matsuda M et al. Clinical features of non-diabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69: 237–242
44. Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T et al.; The Collaborative Study Group. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2547–2552
45. Tan J, Zwi LJ, Collins JF et al. Presentation, pathology and prognosis of renal disease in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5: 1–9
46. Wilfred DC, Mysorekar VV, Venkataramana RS et al. Nondiabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus patients: a clinicopathological study. *J Lab Physicians* 2013; 5: 94–99

## **RESULTADOS**

## 5 RESULTADOS

En relación al primer estudio sobre el uso de BSRAA [Bermejo S y cols, 2018 (121)], en el momento basal de estudio, 122 pacientes (62%) seguían tratamiento con BSRAA, al año de seguimiento eran 105 (53%) y a los tres años eran 80, un 50,3%. No se observaron diferencias según el nivel de FGe (FGe <30 mL/min vs.  $\geq$ 30 mL/min). Los pacientes con FGe <30mL/min presentaron menor frecuencia de tratamiento con BSRAA ( $p < 0,001$ ). La retirada de BSRAA fue mayor en el grupo con FGe <30 mL/min ( $p < 0,001$ ). Las cifras de presión arterial no presentaron diferencias estadísticamente significativas si comparáramos los pacientes según los grupos de tratamiento, a excepción de la PA diastólica del primer año de seguimiento ( $p = 0,007$ ). Además, los pacientes que no recibieron BSRAA en ningún momento presentaron peor función renal, desde el momento basal y en todo el seguimiento posterior ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto al nivel de proteinuria entre los grupos de tratamiento. Finalmente, se evidenció un aumento del potasio sérico en aquellos pacientes del grupo BSRAA-mantenido y no-BSRAA y una disminución en el grupo BSRAA-discontinuado. Se estudió la función renal mediante el cálculo del FGe a través de la fórmula CKD-EPI y MDRD. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ningún momento del seguimiento (basal, primer año y tercer año). En el momento basal del estudio, 137 pacientes estaban en tratamiento con BSRAA. Este tipo de fármaco se retiró por completo en 15 casos (12%). Al año de seguimiento, de los 133 pacientes bajo tratamiento con BSRAA, se había retirado en 28 (21%). Finalmente, al tercer año, de los 100 pacientes que persistían con BSRAA, se retiró en 20 (20%) de un total de 159 pacientes que completaron el tratamiento. Los pacientes con peor función renal presentaron menor frecuencia de tratamiento con BSRAA a lo largo de todo el seguimiento. A su vez, el número de retiradas fue mayor en aquellos pacientes con un FGe más bajo. Así, la principal causa de retirada de BSRAA fue deterioro de función renal: 13 de las 15 retiradas en el momento basal, 22 de las 28 retiradas al año y 19 de las 20 al tercer año de seguimiento. La hiperpotasemia como causa de retirada obtuvo una menor representación: tres casos de retirada en el momento basal y dos al primer año de seguimiento. Otras causas como hipotensión arterial tuvieron un porcentaje inferior. En el análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier se estudió la muestra dividiendo los pacientes según el tipo de tratamiento: No-BSRAA, BSRAA-mantenido y BSRAA-discontinuado. No se observaron diferencias estadísticamente significativas

entre los tres grupos en cuanto a la mortalidad. Sin embargo, comparando únicamente los pacientes del grupo No-BSRAA y BSRAA-mantenido, se evidenció que los pacientes que no habían recibido BSRAA presentaban mayor mortalidad respecto a los que los habían mantenido ( $p=0,014$ ). Según grupos de edad ( $<70$  años vs  $\geq 70$  años), los pacientes con más de 70 años presentaron mayor mortalidad ( $p=0,003$ ). Finalmente, se dividió la cohorte según el valor de FGe (FGe  $<30$  mL/min vs  $\geq 30$  mL/min) evidenciándose que los pacientes con mejor función renal obtuvieron mejor supervivencia ( $p<0,001$ ). Posteriormente, se realizó un análisis multivariado de regresión de Cox para factores de riesgo independientes de mortalidad. La edad avanzada y una peor función renal eran factores de riesgo. No se evidenció que el tratamiento con BSRAA fuera un factor de riesgo independiente de mortalidad. Se estudió la necesidad de TRS durante todo el período de seguimiento para los tres grupos de tratamiento y no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, de modo que la necesidad de TRS fue similar, independientemente del tratamiento que los siguieran los pacientes.

Referente al segundo estudio sobre las biopsias renales en los pacientes diabéticos [Bermejo S y cols (122)] el motivo más frecuente de biopsia renal fue el síndrome nefrótico ( $n=27$ , 25%), seguido de deterioro brusco de función renal ( $n=15$ , 14%), proteinuria nefrótica sin RD ( $n=14$ , 13%) y proteinuria mayor de 1 gr/24h en diabéticos de menos de 5 años de evolución de la DM ( $n=12$ , 11%). De los 110 pacientes diabéticos de la cohorte, 38 (34,5%) presentaron ND aislada, 68 (61,8%) presentaron NND y 4 pacientes (3,8%) presentaron formas mixtas (ND y NND). El diagnóstico de NND más frecuente fue la nefropatía IgA ( $n=9$ ; 13,2%) seguida de nefroangioesclerosis benigna ( $n=6$ ; 8,8%), glomeruloesclerosis focal y segmentaria ( $n=5$ ; 7,4%), nefropatía membranosa ( $n=4$ ; 5,9%), nefritis intersticial crónica ( $n=4$ ; 5,9%) y otros diagnósticos con una frecuencia menor. Se estudiaron el tipo de lesiones histológicas de los 38 pacientes diagnosticados de ND aislada, encontrándose expansión mesangial difusa ( $n=35$ ; 83,3%), expansión mesangial nodular ( $n=22$ ; 76,2%), esclerosis global ( $n=32$ ; 76,2%), esclerosis segmentaria ( $n=11$ ; 26,2%) y glomeruloesclerosis ( $n=35$ ; 83,3%). Posteriormente se clasificaron las biopsias renales según la clasificación de Fioretto: un 22% de los pacientes ( $n=9$ ) correspondían a la categoría CI, un 53,7% ( $n=22$ ) a la categoría CII y un 24,4% ( $n=10$ ) a la CIII. Los pacientes con proteinuria en rango nefrótico ( $\geq 3,5$  gr/24h) presentaron mayor expansión mesangial nodular ( $p=0,02$ ). Mediante un análisis multivariado de regresión logística binaria se observó que el nivel



elevado de creatinina sérica (OR: 1,48; p=0,04), mayor edad del paciente (OR:1,07; p=0,02), menor nivel de proteinuria (OR: 0,81; p=0,03), menor duración de la DM (OR: 0,992; P=0,004) y ausencia de RD (OR: 0,23; P=0,02) fueron factores predictivos de NND. La capacidad de discriminación del modelo obtuvo una curva ROC con un área bajo la curva de 0,805 (IC 95%: 0,708-0,902). Se realizó el análisis para cada una de las variables para hallar el punto de corte con mayor especificidad y sensibilidad. Obtuvimos los siguientes resultados: una creatinina mayor de 1,58 mg/dl, la proteinuria menor de 3,15 gr/24h, la edad mayor de 53 años y el tiempo de evolución de la DM menor de 10 años. Se realizó un análisis mediante curvas de Kaplan-Meier para estudiar el pronóstico renal (necesidad de TRS) y la supervivencia, diferenciando los pacientes según el diagnóstico en la biopsia renal: ND, NND o ND y NND (formas mixtas). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados en cuanto al pronóstico renal ni la supervivencia. Posteriormente, se estudiaron los pacientes que fueron diagnosticados de ND aislada según la clasificación de Fioretto y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al pronóstico renal y la supervivencia. En este grupo de pacientes con ND aislada, se estudió la supervivencia y el pronóstico renal según el rango de proteinuria ( $< 3,5\text{gr}/24\text{h}$  vs  $\geq 3,5\text{ gr}/24\text{h}$ ). Los pacientes con proteinuria nefrótica presentaron mayor incidencia de TRS (p=0,004). No se hallaron diferencias en cuanto a la mortalidad.

Por último, en el tercer trabajo [Bermejo S y cols (123)] se incluyeron un total de 832 pacientes diabéticos con biopsia renal en los 18 centros españoles. La indicación de biopsia renal más frecuente fue síndrome nefrótico (n=261, 31,4%) seguido de disminución brusca del FGe (n=173, 20,8%), insuficiencia renal aguda (n=118, 14,2%), proteinuria nefrótica sin RD (n=89, 10,7%), sospecha de enfermedad sistémica (n=53, 6,4%), proteinuria  $>1\text{gr}$  en DM con menos de 5 años de evolución (n=46, 5,5%), presencia de micro/macrohematuria (n=42, 5%) y proteinuria nefrótica en DM de menos de 5 años de evolución (n=18, 2,2%). Los pacientes con NND presentaron con mayor frecuencia como indicación de biopsia renal la presencia de hematuria, insuficiencia renal aguda y sospecha de enfermedad sistémica (p<0,001). Se diagnosticaron 329 pacientes (39,5%) de ND aislada, 413 pacientes (49,6%) se diagnosticaron de NND, y 90 pacientes (10,8%) tenían formas mixtas. La NND más frecuente fue la nefroangioesclerosis (n=87, 9,3%), seguida de la nefropatía IgA (n=44, 4,7%), nefropatía membranosa (n=43, 4,6%), nefritis intersticial aguda (n=40, 4,3%), necrosis tubular aguda (n=26, 2,8%),

glomeruloesclerosis focal y segmentaria (n=25, 2,7%) y glomerulonefritis extracapilar (n=20, 2,1%). El resto de diagnósticos fueron menos frecuentes. Mediante un análisis multivariado de regresión logística binaria se establecieron como factores predictivos independientes de NND la presencia de microhematuria, mayor edad y ausencia de RD. La capacidad discriminatoria del modelo obtuvo una curva ROC con un área bajo la curva de 0,721 (IC 95%: 0,677-0,765). Se analizó el pronóstico renal (necesidad de TRS) y la supervivencia comparando entre grupos de diagnóstico en la biopsia renal (ND vs NND vs formas mixtas) mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Los pacientes afectados de NND tenían mejor pronóstico renal comparado con los grupos de ND y formas mixtas ( $p<0,001$ ) y también una mayor mortalidad ( $p=0,029$ ). Posteriormente, se realizó un análisis de regresión de Cox para buscar factores de riesgo independientes para inicio de TRS y mortalidad. Una mayor edad ( $p<0,001$ ), mayor nivel de creatinina ( $p<0,001$ ), mayor proteinuria ( $p<0,001$ ), la presencia de RD ( $p=0,007$ ) y el diagnóstico de ND en la biopsia renal ( $p<0,001$ ) fueron factores de riesgo independientes para inicio de TRS. De nuevo una mayor edad ( $p<0,001$ ), mayor nivel de creatinina ( $p=0,01$ ), la presencia de vasculopatía periférica ( $p=0,002$ ) y el diagnóstico de ND en la biopsia renal ( $p=0,015$ ) fueron factores de riesgo independientes para mortalidad.

## **DISCUSIÓN**

## 6 DISCUSIÓN

Los artículos incluidos en esta tesis se enmarcan en un estudio sobre la enfermedad renal en el paciente diabético en cuanto a su espectro y tratamiento, así como el papel que desempeña la biopsia renal en esta población.

En el primer artículo (121) se analizó el uso de BSRAA en los pacientes diabéticos con ERC avanzada: la prevalencia real de su uso, su perfil de seguridad y su impacto clínico, en cuanto a pronóstico renal y supervivencia. En la cohorte estudiada, un 79% de los pacientes con ERC avanzada han seguido tratamiento con BSRAA y su prescripción fue menor en el grupo con FGe <30 mL/min, en concordancia con estudios previos (124). En otros países europeos, como por ejemplo Polonia, se ha evidenciado un uso del BSRAA en ERC grado 4-5 del 67% (125). Estudios previos sugieren que el uso de BSRAA en pacientes diabéticos con ERC ha ido aumentando a lo largo del tiempo (71). Se ha evidenciado un efecto beneficioso, de tal forma que las guías clínicas lo recomiendan de primera elección en esta población (49)(50). Este efecto beneficioso del uso del BSRAA es sólo válido en monoterapia (IECA o ARA2), ya que el doble bloqueo del SRAA disminuye la proteinuria, pero con una disminución significativa del FGe (69), y por tanto está contraindicado (49–51). Diversos estudios han mostrado que el uso de BSRAA puede retrasar la evolución de la ERC en diabéticos (18)(22). Por ejemplo, el estudio RENAAL analizó 1513 pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía tratados con losartán o placebo. Los pacientes tratados con losartán presentaron un retraso en la progresión de la ERC (62)(74). Ravid y cols. (72) evidenciaron que en los pacientes normotensos y con microalbuminuria, el uso de enalapril se asoció con una disminución del riesgo del 42% de desarrollar ERC establecida y la suspensión de dicho tratamiento se asoció con un empeoramiento de la función renal. El estudio BENEDICT, con más de 1000 pacientes, demostró que los pacientes diabéticos hipertensos y sin microalbuminuria, el uso de BSRAA previene la evolución hacia microalbuminuria (prevención primaria) y con ello, a ERC en grados más avanzados. De la misma forma que en pacientes que ya presentan microalbuminuria, el uso de BSRAA previene la progresión hacia la macroalbuminuria (126). Existen pocos estudios en los que se analice el uso de BSRAA en diabéticos con ERC avanzada. Recientemente, se ha publicado un metaanálisis en el cual se han analizado un total de 9 ensayos clínicos aleatorios (n=9.797) en cohortes de pacientes diabéticos con ERC grado 3-5 sobre el uso de BSRAA. Las conclusiones fueron que el uso del BSRAA no se asoció a una mejoría clara de la supervivencia en este tipo de

población ni tampoco mejoría en los eventos renales, si bien el uso de BSRAA no se asoció con mayor inicio de TRS en este tipo de población (83). En nuestro estudio, no hallamos diferencias en cuanto a la progresión de la función renal entre los grupos de tratamiento de BSRAA (no-BSRAA, BSRAA-mantenido y BSRAA-discontinuado). Este resultado se puede deber a varios factores, tales como una peor función renal en el momento basal, un menor tiempo de seguimiento de los pacientes y un tamaño muestral pequeño que impidiese alcanzar la significación estadística. Por otro lado, los pacientes que nunca recibieron BSRAA tenían una edad más avanzada y peor función renal que el resto de grupos de tratamiento. Sin embargo, no encontramos diferencias entre ellos en cuanto a la necesidad de TRS. Esto puede deberse a un tiempo corto de seguimiento de los pacientes, un tamaño muestral pequeño, o bien a las diferencias de edad entre los grupos. En cuanto a la supervivencia, en nuestro estudio objetivamos una mayor mortalidad en el grupo que nunca recibió tratamiento con BSRAA, en los pacientes mayores de 70 años y los pacientes con una función renal más deteriorada (FGe <30 mL/min). El análisis multivariado mostró que solamente la edad avanzada y la una menor función renal eran factores de riesgo independientes de mortalidad. Estudios previos mostraron que en aquellos pacientes con ERC terminal, la edad es un factor de riesgo independiente de mortalidad (127). En nuestro estudio evidenciamos una relación entre el FGe y el grupo de tratamiento, de tal forma que los pacientes que eran de edad más avanzada y presentaban peor función renal, no recibían tratamiento con BSRAA. En los pacientes en los que se retiró el tratamiento no se observó una mejoría de la función renal a largo plazo. Sin embargo, otros estudios llevados a cabo en pacientes diabéticos con ERC grado 3-4 e hiperpotasemia (con un 45% de retiradas de BSRAA) sugieren que el mantenimiento del tratamiento con BSRAA es beneficioso para la preservación de la función renal (128). En cuanto a las retiradas del BSRAA, en nuestro estudio se objetivaron un 12% en el momento basal, el 20% en el primer año de seguimiento y el 19% en el tercer año. El principal motivo fue el empeoramiento de la función renal (87% del total de las retiradas) seguido de la hiperpotasemia (10%). Dichos porcentajes son similares a los reportados en estudios previos (129).

Los otros dos artículos (122)(123) se centraron en el estudio de la nefropatía no-diabética en los pacientes diabéticos: su prevalencia y los factores predictivos de NND pre-biopsia renal. Por último, se analizó si los pacientes afectados de NND tienen un mejor pronóstico renal y supervivencia, por lo que el papel de la biopsia renal en la identificación de estos

pacientes, sería de una importante relevancia clínica. El motivo de biopsia renal más frecuente fue la presencia de síndrome nefrótico. En ambos estudios, la mayoría de pacientes diabéticos biopsiados (aproximadamente dos tercios) presentaban NND. El diagnóstico más frecuente de NND fue la nefropatía IgA (122) y la nefroangioesclerosis (123). Los factores de predictivos de NND obtenidos en el segundo estudio fueron el nivel de creatinina elevado, menor nivel de proteinuria, menor duración de la DM, ausencia de RD y la edad avanzada (122). En el tercer estudio, sin embargo obtuvimos la presencia de microhematuria, mayor edad y la ausencia de RD como factores de riesgo para NND (123). En el segundo estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al pronóstico renal ni la supervivencia diferenciando según el diagnóstico en la biopsia renal (NND vs ND vs formas mixtas) (122). Sin embargo, en el tercer estudio hallamos que los pacientes afectados de ND tienen mayor necesidad de TRS respecto a los afectados de NND. Además, la edad avanzada, mayor nivel de creatinina, mayor proteinuria y la presencia de RD también se confirmaron como factores de riesgo independientes para inicio de TRS (123). En el segundo estudio se evidenció que entre los pacientes con ND aislada, aquellos con proteinuria nefrótica presentaron peor pronóstico renal en comparación con el grupo con proteinuria no-nefrótica.

En el tercer trabajo (123) se incluyeron un total de 832 pacientes, gracias a la participación de 18 centros españoles. Dicha cohorte es la de mayor tamaño europea hasta la actualidad de pacientes diabéticos biopsiados. La mayor parte de estudios similares incluyeron menos de 250 pacientes (16,95,100,101,103,104,107,108,113,115,116,131,132).

En la práctica clínica, la indicación de biopsia renal en pacientes diabéticos se centra en la sospecha de una afectación por NND (15,49,50,85): deterioro de la función renal, la aparición de microhematuria, síndrome nefrótico, síndrome nefrítico, aumento de proteinuria en ausencia de RD y/o en DM con menos de cinco años de evolución. En nuestros estudios, las indicaciones son las que se corresponden con las previamente descritas en la literatura. Liu y cols. (133), en una cohorte china evidenció que la indicación más frecuente de biopsia renal fue la presencia de síndrome nefrótico, en concordancia con nuestros resultados.

En cuanto a los diagnósticos en la biopsia renal (ND, NND o formas mixtas) los resultados son variables: ND aislada se diagnostica desde un 6,5% hasta un 73,9%, NND desde un 18,2% a un 82,9% y las formas mixtas de un 4 a un 45,5% (93,95,99–112,115,133). En nuestros trabajos (122)(123), el porcentaje de ND fue de un 34,5% y un

39,5%, el de NND fue de un 61,8% y 49,6% y las formas mixtas de un 3,8% y un 10,8%, respectivamente. En concordancia con nuestros resultados, Sharma y cols. (93) y Liu y cols. (133), dos de los estudios con las cohortes más grandes de pacientes diabéticos biopsiados, hallaron un 44,7% y un 37% de ND, respectivamente.

La causa más frecuente de NND en los estudios previos fue nefropatía IgA (95,96,99,112,116–118,134) seguida de glomerulonefritis focal y segmentaria (104,108,131,135), nefropatía membranosa (105,111,133) y nefritis intersticial aguda (103,109,132). Coincidiendo con el resultado de uno de nuestros estudios en el cual la NND más frecuente fue la nefropatía IgA, aunque seguida de la nefroangioesclerosis (122). Sorprendentemente, en el estudio multicéntrico, la causa más frecuente de NND fue la nefroangioesclerosis (123). Una posible explicación es que en nuestra cohorte estudiada la media de edad es ligeramente superior a la de la mayoría de los estudios realizados de características similares. Otra explicación podría ser que en nuestra muestra hubo una alta prevalencia de hipertensión arterial (87%). En la cohorte china, el porcentaje de hipertensión arterial fue del 50,8% (133), sin embargo, en el resto de estudios que se conoce la prevalencia de hipertensión arterial, fue similar a la de nuestra población (95,99–101,114,115,117,118,132,133).

Diversos estudios previos han identificado factores predictivos de NND en pacientes diabéticos con biopsia renal: una menor duración de la DM (93,100,101,105,113–117,119) menores cifras de presión arterial (114), ausencia de RD (99,101,103,105,115,119), mayor nivel de hemoglobina (101)(105), menor nivel de hemoglobina glicosilada (101)(119), presencia de microhematuria (99,101,114,115,118), mayor proteinuria (99), menor nivel de creatinina (115) y tratamiento con hipoglicemiantes orales (116)(117). En concordancia con nuestros resultados, hallamos que la menor duración de la DM (122), la presencia de microhematuria (123) y la ausencia de RD eran factores de riesgo independientes para NND (122) (123). Sin embargo, en nuestro estudio multicéntrico, la menor duración de DM no resultó estadísticamente significativa en el análisis multivariado. En otros estudios, el fracaso renal agudo (103) o menor proteinuria (115)(118) se asociaron con NND. En nuestros trabajos, también encontramos que un menor nivel de proteinuria (122), un mayor nivel de creatinina sérica (122) y la edad avanzada (123) se asociaron a la presencia de NND en la biopsia renal. Fiorentino y cols. (94), en un metaanálisis publicado recientemente, incluyendo un total de 48 estudios (n=4876) de pacientes diabéticos con biopsia renal, concluyó que un menor

nivel de hemoglobina glicosilada, menores cifras de presión arterial sistólica, menor duración de la DM y la ausencia de RD eran factores predictores de NND.

Diversos estudios se han enfocado en estudiar el pronóstico renal diferenciando el diagnóstico en la biopsia renal (ND vs. NND vs. formas mixtas). En ellos, mediante análisis de supervivencia Kaplan-Meier se evidencia que los pacientes afectos de ND tienen peor pronóstico renal (105,115,117,120). Por un lado, en uno de nuestros estudios (122) no encontramos dichas diferencias y, además, hallamos una tendencia a un peor pronóstico renal en los pacientes afectos de NND. Una posible explicación sea que en los pacientes afectos de NND de nuestra cohorte tenían una peor función renal en el momento basal comparada con algunos estudios previos (105)(117). Sin embargo, en otro estudio, la función renal del grupo afecto de NND fue peor en el momento basal que el de ND (115). Aun así, el pronóstico renal fue peor en los afectos de ND, dicho resultado podría estar relacionado con un nivel de proteinuria fue mayor en el grupo afecto de ND. Por otro lado, en el estudio multicéntrico, cuando analizamos el pronóstico renal de los pacientes según el diagnóstico en la biopsia renal, obtuvimos que los que eran afectos de ND aislada tenían más necesidad de TRS (123). En dicho estudio, realizamos un análisis de regresión de Cox con la finalidad de identificar los factores de riesgo de inicio de TRS. Evidenciamos que la edad, la presencia de RD, mayor nivel de creatinina, mayor proteinuria y la ND en la biopsia renal fueron factores de riesgo independientes para inicio de TRS. Wong *y cols.* (117), también identificaron el mayor nivel de creatinina y la proteinuria como factores de riesgo para TRS, sin embargo no pudieron demostrar que el diagnóstico de ND en la biopsia renal fuera un factor de riesgo. El nivel de proteinuria es un factor de riesgo clásico de ERCT en pacientes diabéticos (2)(136). Algunos estudios con un número de pacientes menor encontraron que la presencia de RD era un factor de riesgo independiente para ERCT. Chang *y cols.* (105), realizó dos análisis de regresión de Cox para identificar factores de riesgo independientes para ERCT. En el primer modelo, obtuvo que un mayor nivel de creatinina, mayores cifras de presión arterial sistólica, mayor duración de DM y la presencia de ND en la biopsia renal eran factores de riesgo independientes para ERCT. En el segundo modelo, cuando se añade la presencia de RD, la duración de la DM y la presencia de ND en la biopsia renal dejaron de ser factores de riesgo independientes de ERCT. En nuestro estudio, en el modelo de regresión de Cox realizado, se incluyó la presencia de RD, y el diagnóstico de ND en la biopsia renal se confirmó como factor de riesgo para inicio de TRS. No logramos evidenciar que



el tratamiento con BSRAA o su ausencia se asociaran a mayor o menor riesgo para inicio de TRS. Probablemente esto se deba a que el tratamiento con BSRAA confiere mejor pronóstico renal en estadios iniciales de la DM. En nuestra cohorte, la duración media de la DM fue de aproximadamente 11 años. Otra posible explicación también podría deberse a un sesgo de selección de la muestra, dado que los diabéticos con biopsia renal son en los que principalmente se sospecha NND.

Cuando analizamos la supervivencia de los pacientes según el diagnóstico en la biopsia renal, en uno de nuestros estudios no encontramos diferencias estadísticamente significativas (122). Sin embargo, en el estudio multicéntrico logramos evidenciar que los pacientes con ND tenían mayor mortalidad (123). En el análisis multivariado de dicho estudio, la edad avanzada, la vasculopatía periférica, aumento de creatinina y la presencia de ND en la biopsia renal se identificaron como factores independientes de mortalidad. La edad avanzada, la vasculopatía periférica y el nivel de creatinina son factores de riesgo relacionados con las complicaciones derivadas de la DM con aumento de la mortalidad de los pacientes (47). Lo más interesante, es que nuestro estudio es el primero que demuestra que la presencia de ND en la biopsia renal es un factor de riesgo independiente de mortalidad para este tipo de pacientes.

Aproximadamente, un tercio de los pacientes de la cohorte de nuestro estudio estaban afectados de ND aislada (122). Analizando el tipo de lesión según el grado de proteinuria en estos pacientes, se ha evidenciado que conforme aumenta el área mesangial del glomérulo aumenta el grado de proteinuria (37). En nuestro estudio, la lesión histológica hallada con más frecuencia fue la expansión mesangial difusa. Además, evidenciamos que los pacientes con ND aislada y proteinuria nefrótica presentaron mayor expansión nodular mesangial que los que padecían proteinuria no-nefrótica. Diferentes estudios han evaluado el pronóstico renal en pacientes con ND aislada según la clasificación de Tervaert, hallando que los diabéticos con clase IV tenían peor pronóstico renal (42)(43). En concordancia, en nuestro estudio, los pacientes con proteinuria nefrótica presentan peor pronóstico renal. Dichos pacientes probablemente serían clase III-IV de Tervaert. En la misma línea, Shimizu *y cols.* (48), en una cohorte de 260 diabéticos con ND analizó el pronóstico renal según el grado de proteinuria y obtuvo que los pacientes con mayor grado de proteinuria tuvieron mayor frecuencia de eventos, independientemente de la función renal.

Los estudios previamente presentados tienen diferentes limitaciones. Las principales limitaciones son el tamaño muestral y el carácter unicéntrico en el caso de los dos primeros estudios. Por dicha razón, en el caso del segundo estudio se amplió al tercero, de carácter multicéntrico. Los tres estudios son retrospectivos, con las limitaciones derivadas de ello. La mayor parte de los pacientes en estas cohortes eran caucásicos. Un alto porcentaje de las biopsias renales fueron reportadas como inclasificables. Además, la hemoglobina glicosilada, la microalbuminuria y el cociente proteína/creatinina en orina fueron eliminados del análisis por el alto porcentaje de valores perdidos en el caso del tercer estudio. Por último, la falta de información histológica en las ND aisladas impidió clasificar las biopsias según Tervaert.

En resumen, los resultados de nuestro primer estudio muestran que los pacientes diabéticos con ERC que no seguían tratamiento con BSRAA tenían peor función renal en el momento basal y eran de edad más avanzada. La evolución de los pacientes que no recibieron BSRAA fue similar al resto en término de inicio de TRS y eventos cardiovasculares. La mortalidad fue mayor en los pacientes con peor función renal y edad más avanzada. Es necesario realizar futuros estudios de pacientes diabéticos con ERC avanzada de tipo prospectivo y multicéntrico, con población de características similares en cuanto a edad y función renal y mayor tiempo de seguimiento para evaluar el efecto de la retirada del BSRAA. Actualmente existe un ensayo clínico en marcha llamado “STOP-ACEi” en el cual se han incluido 410 pacientes con ERC grado 4-5 en tratamiento con BSRAA y aleatorizados en dos grupos: mantener el BSRAA y retirarlo. El seguimiento será de tres años y la variable principal será valorar la evolución de la función renal (130). Probablemente, los resultados de dicho estudio nos ayudarán a esclarecer la indicación de este tratamiento en este tipo de pacientes. Un importante porcentaje de las biopsias renales realizadas en pacientes diabéticos presentaron lesiones de NND. La identificación de factores predictores de NND en pacientes diabéticos puede ayudarnos a identificarlos y consiguientemente indicar biopsia renal. De esta forma, potencialmente se podrán beneficiar de tratamientos específicos para mejorar su pronóstico renal y su supervivencia. En un futuro son necesarios más estudios de carácter prospectivo, para determinar la importancia de realizar biopsia renal de pacientes diabéticos en la práctica clínica diaria. Por otro lado, dado que se ha demostrado una diferencia en el pronóstico renal según la clasificación de las ND, es importante clasificarlas adecuadamente para discernir qué pacientes se pueden beneficiar de tratamientos más exhaustivos de control

glucémico. Por todo ello, son necesarios más estudios en el futuro que ayuden a discernir la importancia y el pronóstico renal de la biopsia en los pacientes con ND aislada.

## **CONCLUSIONES**

## 7 CONCLUSIONES

1. El uso de BSRAA es mayor en los pacientes diabéticos con función renal con FGe de más de 30 mL/min comparado con los de menos de 30 mL/min (49,4% vs 40,5%).
2. El uso de BSRAA en los pacientes diabéticos afectos de ERC avanzada no empeora su pronóstico renal ni mejora su supervivencia, aunque los pacientes en los que no se usó BSRAA tenían una peor función renal.
3. La mortalidad fue mayor en aquellos pacientes con una peor función renal y edad avanzada.
4. Un importante porcentaje de pacientes diabéticos biopsiados padecen NND. Definir factores de riesgo de NND puede ayudar a identificar estos pacientes e indicar la realización de biopsia renal.
5. La importancia de identificar los pacientes diabéticos con NND radica en que se pueden beneficiar de tratamientos específicos que mejoren su pronóstico renal y supervivencia de paciente.
6. El pronóstico de la ND difiere según el tipo de lesiones histológicas y su repercusión clínica. Así, los pacientes con proteinuria en rango nefrótico tienen mayor expansión nodular mesangial en la biopsia renal y un peor pronóstico renal.

## 8 PERSPECTIVAS DE FUTURO

Nuestras líneas de investigación futuras van encaminadas a estudiar el papel del uso de los fármacos BSRAA en los diabéticos con ERC avanzada y el papel de la biopsia renal en estos pacientes con afectación renal.

En cuanto al primer subproyecto, la intención es incluir más pacientes en un estudio observacional de una cohorte de pacientes diabéticos con ERC grado 3, 4 y 5 de cara a poder evaluar el uso de BSRAA y sus efectos en cuanto a pronóstico renal, supervivencia etc. Este estudio potencialmente se puede convertir en un estudio multicéntrico español para poder incluir un mayor número de pacientes. Además, nos planteamos realizar un ensayo clínico aleatorizado que estudie el uso de BSRAA en este tipo de pacientes, de tal forma que se compare su uso frente a no utilizarlo. En esta misma línea, valdría la pena plantear la realización de un estudio de similares características, pero evaluando el uso de nuevos fármacos antidiabéticos orales (como inhibidores de SGLT2 i los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1) que han demostrado un efecto beneficioso a nivel renal.

En cuanto al segundo punto, la utilidad de la biopsia renal en el paciente diabético con NND es clara: diagnóstica, terapéutica y pronóstica. En un futuro está por definir la utilidad de la biopsia renal para detectar ND dada la aparición de nuevos fármacos antidiabéticos. Por lo tanto, se debería estudiar si los pacientes diabéticos afectados de determinadas lesiones de ND en la biopsia renal podrían beneficiarse más de este tipo de tratamientos. Por ello, se debería de realizar biopsia renal de protocolo en los pacientes con afectación renal y clasificar dichos pacientes según Tervaert. Posteriormente, estos pacientes deberán incluirse en ensayos clínicos controlados aleatorizados de fármacos potencialmente útiles, y evaluar si hay cambios en cuanto a pronóstico renal, supervivencia, disminución del riesgo cardiovascular, etc.

## **BIBLIOGRAFÍA**

## 9 BIBLIOGRAFIA

1. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID. Actualización. Atlas de la Diabetes de la FID. 2019. 1–169 p.
2. Espinel E, Fort J, Agraz I, Ramos N, Serón D, Ibernón M. Renal Biopsy in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Med*. 2015;4(5):998–1009.
3. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
4. Ministerio de Sanidad consumo y bienestar S. Encuesta Nacional de Salud, España 2017. 2018;1–12.
5. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Laureano FCS, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: Mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit*. 2006;20(SUPPL. 1):15–24.
6. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in Adults With and Without Diabetes in a National Cohort of the U.S. Population, 1971-1993. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1138–45.
7. Instituto Nacional de Estadística. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según las causas de muerte por grupos de enfermedades. 19 Diciembre 2018. 2017;2017:1–8.
8. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *J Diabetes Res*. 2016;2016.
9. Chillelli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: A "glycooxidation-centric" point of view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(10):913–9.
10. Nguyen D V., Shaw LC, Grant MB. Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3(DEC):1–7.
11. Guideline development group, Biló H, Coentrao L, Couchoud C, Covic A, De Sutter J, et al. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(suppl 2):ii1–142.
12. Rossing K, Christensen PK, Hovind P RL. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2004;66:1596–605.
13. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Organització Catalana de Transplantament Renal. l'informe estadístic 2018 del Registre de Malalts Renals de Catalunya (RMRC).. Donació i trasplantament. *Inf Estad* 2018. 2019;1–172.
14. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Andrusev AM, Aparicio-Madre MI, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: A summary. *Clin Kidney J*. 2019;12(5):702–20.
15. Bermejo S, Pascual J, Soler MJ. The current role of renal biopsy in diabetic patients. *Minerva Med*. 2018;109(2):116–25.
16. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(8):662–75.



17. Tuttle KR. Back to the future: Glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney. *Diabetes*. 2017;66(1):14–6.
18. De Zeeuw D, Coll B, Andress D, Brennan JJ, Tang H, Houser M, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1083–93.
19. Bernhardt WM, Schmitt R, Rosenberger C, Münchenhagen PM, Gröne HJ, Frei U, et al. Expression of hypoxia-inducible transcription factors in developing human and rat kidneys. *Kidney Int*. 2006;69(1):114–22.
20. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(6):1446–54.
21. Ziyadeh F, Wolf G. Pathogenesis of the Podocytopathy and Proteinuria in Diabetic Glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2008;4(1):39–45.
22. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16(3):120–6.
23. Vegter S, Perna A, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, Ruggenenti P. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(1):165–73.
24. He J, Xu Y, Koya D, Kanasaki K. Role of the endothelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(4):488–97.
25. Ritz E, Tomaschitz A. Aldosterone, a vasculotoxic agent - Novel functions for an old hormone. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(8):2302–5.
26. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal Insufficiency in the Absence of Albuminuria and Retinopathy among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Med Assoc*. 2003;289(24):3273–7.
27. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):195–200.
28. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto Y, Kobayashi M. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: The Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(4):1212–9.
29. Thomas MC, MacIsaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care*. 2009;32(8):1497–502.
30. Penno G and Solini A and BE and FC and OE and ZG and TR and VM and GG and CF and CM and LL and MS and NA and PG. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011;29.
31. Dwyer JP, Parving H-H, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study. *Cardiorenal Med*. 2011;2(1):1–10.
32. Mottl AK, Kwon KS, Mauer M, Mayer-Davis EJ, Hogan SL, Kshirsagar A V. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population. *J Diabetes Complications*. 2013;27(2):123–7.
33. Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):382–91.

34. Maezawa Y, Takemoto M, Yokote K. Cell biology of diabetic nephropathy: Roles of endothelial cells, tubulointerstitial cells and podocytes. *J Diabetes Investig.* 2015;6(1):3–15.
35. Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. Pathology of human diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol.* 2011;170:36–47.
36. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 2007;27(2):195–207.
37. Ekinçi EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3620–6.
38. Qi C, Mao X, Zhang Z, Wu H. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Res.* 2017;2017.
39. Robles NR, Villa J, Felix FJ, Fernandez-Berges D, Lozano L. Non-proteinuric diabetic nephropathy is the main cause of chronic kidney disease: Results of a general population survey in Spain. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;11:S777–81.
40. Thijs W, Cohen Tervaert, Antien L, Mooyaart, Kerstin Amann, Arthur H. Cohen, H. Terence Cook, Cinthia B. Drachenberg, Franco Ferrario, Agnes B. Fogo, Mark Haas, Emile de Heer, Kensuke Joh, Laure H. Noe, Jai Radhakrishnan, Surya V. Sessa and JAB. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):556–63.
41. Soler MJ, Riera M, Batlle D. New experimental models of diabetic nephropathy in mice models of type 2 diabetes: Efforts to replicate human nephropathy. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012.
42. Mise K, Hoshino J, Ubara Y, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, et al. Renal prognosis a long time after renal biopsy on patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(1):109–18.
43. An Y, Xu F, Le W, Ge Y, Zhou M, Chen H, et al. Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(2):257–66.
44. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes.* 1983;32(2 II Suppl.):64–78.
45. Hoshino J, Mise K, Ueno T, Imafuku A, Kawada M, Sumida K, et al. A Pathological Scoring System to Predict Renal Outcome in Diabetic Nephropathy. *Am J Nephrol.* 2015;41(4–5):337–44.
46. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63(1):225–32.
47. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):302–8.
48. Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Kitagawa K, Iwata Y, Sakai N, Takamura T, Yoshimura M, Yokoyama H, Kaneko S WT. Long-Term Outcomes of Japanese Type 2 Diabetic Patients With Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3655–62.
49. Rocco M V., Berns JS. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):850–86.
50. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care.*

- 2020;43(January):S135–51.
51. Fundación redGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS. 2018. 1–261 p.
  52. Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(8):1813–21.
  53. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, Boer IH De, Goldstein-fuchs J, et al. Diabetic Kidney Disease : A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37(October):2864–83.
  54. Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A et al. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2016;315:2200–10.
  55. James MT, Grams ME, Woodward M, Elley CR, Green JA, Wheeler DC, et al. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):602–12.
  56. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, Katz R, Sarnak MJ, Deo R, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(2):245–52.
  57. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, Rubio LF, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34(1):34–45.
  58. Bermejo S, Pascual J, Soler MJ. Nuevas oportunidades en el tratamiento antidiabético oral en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2017;28(3):333–42.
  59. American Diabetes Association. Glycemic targets. *Standards of Medical Care in Diabetes—2020*. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S1 LP-S2.
  60. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(6):1121–7.
  61. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(January):S111–34.
  62. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861–9.
  63. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851–60.
  64. Gerstein HC, Yusuf S, Mann JFE, Hoogwerf B, Zinman B, Held C, et al. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355(9200):253–9.
  65. Koszegi S, Molnar A, Lenart L, Hodrea J, Balogh DB, Lakat T, et al. RAAS inhibitors directly reduce diabetes-induced renal fibrosis via growth factor inhibition. *J Physiol*. 2019;597(1):193–209.
  66. Aller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;364:907–17.
  67. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing

- microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1941–51.
68. Parving HH, Lehnert H, Brøchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870–8.
  69. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547–53.
  70. Feng Y, Huang R, Kavanagh J, Li L, Zeng X, Li Y, et al. Efficacy and Safety of Dual Blockade of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System in Diabetic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19(3):259–86.
  71. Murakami T, Iwamoto T, Yasuda G, Taniguchi M, Fujiwara A, Hirawa N, et al. Role of renin–angiotensin system inhibitors in retardation of progression of end-stage renal failure: a retrospective study. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(4):603–10.
  72. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med*. 1996;156(3):286–9.
  73. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: A network meta-analysis. *Lancet*. 2015;385(9982):2047–56.
  74. Shahinfar S, Dickson TZ, Ahmed T, Zhang Z, Ramjit D, Smith RD, et al. Losartan in patients with type 2 diabetes and proteinuria: Observations from the RENAAL Study. *Kidney Int Suppl*. 2002;62(82):S64–7.
  75. Rahman M, Pressel S, Davis BR. Renal Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Treated With an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or a Calcium Channel Blocker vs. a Diuretic. A Report From the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *ACC Curr J Rev*. 2005;14(8):15–6.
  76. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Mugellini A, Lazzari P, Preti P, et al. Long-term effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with type II diabetes and impaired renal function. *J Hum Hypertens*. 1999;13(1):47–53.
  77. Suzuki H, Kanno Y, Ikeda N, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S. Selection of the dose of angiotensin converting enzyme inhibitor for patients with diabetic nephropathy depends on the presence or absence of left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res*. 2002;25(6):865–73.
  78. Lambers Heerspink HJ, Ninomiya T, Perkovic V, Woodward M, Zoungas S, Cass A, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2888–96.
  79. Guo LL, Pan Y, Jin HM. Adiponectin is positively associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetic nephropathy and effects of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):1876–83.
  80. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular Outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of Patients with Type 2 Diabetes and Overt Nephropathy. *Ann Intern Med*. 2003;138(7).
  81. Saruta T, Hayashi K, Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K. Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease: Subanalysis of the CASE-J Study. *Hypertens Res*. 2009;32(6):505–12.

82. Tong PCY, Ko GTC, Chan WB, Ma RCW, So WY, Lo MKW, et al. The efficacy and tolerability of fosinopril in Chinese type 2 diabetic patients with moderate renal insufficiency. *Diabetes, Obes Metab.* 2006;8(3):342–7.
83. Nistor I, De Sutter J, Drechsler C, Goldsmith D, Soler MJ, Tomson C, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(1):12–22.
84. O’Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, Falk RJ, Singh HK, Nickleit V, et al. Temporal and demographic trends in glomerular disease epidemiology in the southeastern United States, 1986–2015. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(4):614–23.
85. Suarez MLG, Thomas DB, Barisoni L, Fornoni A. Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy? *World J Diabetes.* 2017;4(6):245.
86. Bermejo S, García-Carro C, Soler MJ. Diabetes and renal disease—should we biopsy? *Nephrol Dial Transplant.* 2019;1–3.
87. Bermejo S, Pascual J, Soler MJ. The large spectrum of renal disease in diabetic patients. *Clin Kidney J.* 2017;10(2):255–6.
88. Corapi KM, Chen JLT, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(1):62–73.
89. Whittier WL. Complications of the Percutaneous Kidney Biopsy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19(3):179–87.
90. Lees JS, McQuarrie EP, Mordi N, Geddes CC, Fox JG, Mackinnon B. Risk factors for bleeding complications after nephrologist-performed native renal biopsy. *Clin Kidney J.* 2017;10(4):573–7.
91. Sethi I, Brier M, Dwyer A. Predicting Post Renal Biopsy Complications. *Semin Dial.* 2013;26(5):633–5.
92. Pombas B, Rodríguez E, Sánchez J, Radosevic A, Gimeno J, Busto M, et al. Risk factors associated with major complications after ultrasound-guided percutaneous renal biopsy of native kidneys. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(1):122–30.
93. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, Stokes MB, Markowitz GS and DDa V. The Modern Spectrum of Renal Biopsy Findings in Patients with Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(10):1718–24.
94. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Van Biesen W, Tripepi G, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: A pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(1):97–110.
95. Zhuo L, Ren W, Li W, Zou G LJ. Evaluation of renal biopsies in type 2 diabetic patients with kidney disease: a clinicopathological study of 216 cases. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(1):173–9.
96. Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, Lewis JB, Batlle D. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(10):2547–52.
97. Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia.* 1996;39(12):1638–45.
98. Richards NT, Greaves I, Lee SJ, Howie AJ, Adu D, Michael J. Increased prevalence of renal biopsy findings other than diabetic glomerulopathy in type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(5):397–9.
99. Bi H, Chen N, Ling G, Yuan S, Huang G LR. Nondiabetic Renal Disease in Type 2 Diabetic Patients: A Review of our Experience in 220 Cases. *Ren Fail.*

- 2011;33(1):26–30.
100. Imtiaz S, Salman B, Nasir K, Drohlia M, Ahmad A. Clinical variables differentiating diabetic from nondiabetic kidney disease in patients with diabetes: A single-center study. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2017;28(2):307.
  101. Liu M yan, Chen X mei, Sun X feng, Zhou J hui, Zhang X guang, Zhu H yu, et al. Validation of a differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases and the establishment of a new diagnostic model. *J Diabetes*. 2014;6(6):519–26.
  102. Oh SW, Kim S, Na KY, Chae DW, Kim S, Jin DC, et al. Clinical implications of pathologic diagnosis and classification for diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):418–24.
  103. Chong YB, Keng TC, Tan LP, Ng KP, Kong WY, Wong CM, Cheah PL, Looi LM TS. Clinical Predictors of Non-diabetic Renal Disease and Role of Renal Biopsy in Diabetic Patients with Renal Involvement: A Single Centre Review. *Ren Fail*. 2012;34(3):323–8.
  104. Haider DG, Peric S, Friedl A, Fuhrmann V, Wolzt M, Hörl WH, et al. Kidney biopsy in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol*. 2011;76(09):180–5.
  105. Chang TI, Park JT, Kim J kyung, Kim SJ, Oh HJ, Yoo DE, et al. Renal outcomes in patients with type 2 diabetes with or without coexisting non-diabetic renal disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(2):198–204.
  106. Zhang PP, Ge YC, Li SJ, Xie HL, Li LS, Liu ZH. Renal biopsy in type 2 diabetes: Timing of complications and evaluating of safety in Chinese patients. *Nephrology*. 2011;16(1):100–5.
  107. Zhou J, Chen X, Xie Y, Li J, Yamanaka N, Tong X. A differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(6):1940–5.
  108. Pham TT, Sim JJ, Kujubu DA, Liu ILA, Kumar VA. Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients. *Am J Nephrol*. 2007;27(3):322–8.
  109. Soni SS, Gowrishankar S, Kishan AG, Raman A. Non diabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus. *Nephrology*. 2006;11(6):533–7.
  110. Rychlík I, Jančová E, Tesař V, Kolský A, Lácha J, Stejskal J, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3040–9.
  111. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, Bernardi M, Leutner M, Boldorini R, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: A multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(4):713–20.
  112. Suzuki D, Takano H, Toyoda M, Umezono T, Uehara G, Sakai T, et al. Evaluation of renal biopsy samples of patients with diabetic nephropathy. *Intern Med*. 2001;40(11):1077–84.
  113. Horvatic I, Tisljar M, Kacinari P, Matesic I, Bulimbasic S, Galesic Ljubanovic D, Katic T, Kristovic D GK. Non-diabetic renal disease in Croatian patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(3):443–50.
  114. Wilfred DC, Mysorekar V V, Venkataramana RS, Eshwarappa M, Subramanyan R. Nondiabetic Renal Disease in type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Clinicopathological Study. *J Lab Physicians*. 2013;5(2):94–9.
  115. Byun JM, Lee CH, Lee SR, Moon JY, Lee SH, Lee TW, et al. Renal outcomes and clinical course of nondiabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. *Korean J Intern Med*. 2013;28(5):565–72.
  116. Tone A, Shikata K, Matsuda M, Usui H, Okada S, Ogawa D, et al. Clinical features of non-diabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin*

- Pract. 2005;69(3):237–42.
117. Wong TYH, Choi PCL, Szeto CC, To KF, Tang NLS, Chan AWH, Li PKT LF. Renal Outcome in Type 2 Diabetic Patients With or Without Coexisting Nondiabetic Nephropathies. *Diabetes Care*. 2002;25(5):900–5.
  118. Mak SK, Gwi E, Chan KW, Wong PN, Lo KY, Lee KF, et al. Clinical predictors of non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(12):2588–91.
  119. Liang S, Zhang XG, Cai GY, Zhu HY, Zhou JH, Wu J, et al. Identifying Parameters to Distinguish Non-Diabetic Renal Diseases from Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(5).
  120. Soleymanian T, Hamid G, Arefi M, Najafi I, Ganji MR, Amini M, Hakemi M, Tehrani MR LB. Non-diabetic renal disease with or without diabetic nephropathy in type 2 diabetes: clinical predictors and outcome. Vol. 37, *Renal Failure*. 2015. p. 572–5.
  121. Bermejo S, García CO, Rodríguez E, Barrios C, Otero S, Mojal S, et al. Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con enfermedad renal diabética avanzada. *Nefrología*. 2018;38(2):220–1.
  122. Bermejo S, Soler MJ, Gimeno J, Barrios C, Rodríguez E, Mojal S, et al. Factores predictivos de nefropatía no diabética en pacientes diabéticos. Utilidad de la biopsia renal. *Nefrología*. 2016;36(5):535–44.
  123. Bermejo S, González E, López-Revuelta K, Ibernón M, López D, Martín-Gómez A, et al. Risk factors for non-diabetic renal disease in diabetic patients. *Clin Kidney J*. 2020;
  124. Jain AK, Cuerden MS, McLeod I, Hemmelgarn B, Akbari A, Tonelli M, et al. Reporting of the estimated glomerular filtration rate was associated with increased use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-II receptor blockers in CKD. *Kidney Int*. 2012;81(12):1248–53.
  125. Tylicki L, Jakubowska A, Lizakowski S, Wietlik D, Rutkowski B. Management of renin-angiotensin system blockade in patients with chronic kidney disease under specialist care. Retrospective cross-sectional study. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2015;16(1):145–52.
  126. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: The BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(SUPPL. 2):90–7.
  127. Soler MJ, Montero N, Pascual MJ, Barrios C, Márquez E, Orfila MA, et al. Age may explain the association of an early dialysis initiation with poor survival. *Qjm*. 2014;107(11):879–86.
  128. Lee JH, Kwon YE, Park JT, Lee MJ, Oh HJ, Han SH, et al. The effect of renin-angiotensin system blockade on renal protection in chronic kidney disease patients with hyperkalemia. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2014;15(4):491–7.
  129. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors: How much should we worry? *Arch Intern Med*. 1998;158(1):26–32.
  130. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, Valente M, Cockwell P, Topham PS, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: The STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(2):255–61.
  131. Mou S, Wang Q, Liu J, Che X, Zhang M, Cao L, et al. Prevalence of non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*.

- 2010;87(3):354–9.
132. Yaqub S, Kashif W, Hussain SA. Non-diabetic renal disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(5):1000–7.
  133. Liu D, Huang T, Chen N, Xu G, Zhang P, Luo Y, et al. The modern spectrum of biopsy-proven renal disease in Chinese diabetic patients—a retrospective descriptive study. *PeerJ.* 2018;6:e4522.
  134. Zhuo L, Zou G, Li W, Lu J, Ren W. Prevalence of diabetic nephropathy complicating non-diabetic renal disease among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Med Res.* 2013;18(1):1.
  135. Tan J, Zwi LJ, Collins JF, Marshall MR, Cundy T. Presentation, pathology and prognosis of renal disease in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):1–9.
  136. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: Diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(6):361–77.



