

Factores de riesgo y progresión a tratamiento renal sustitutivo de la nefropatía diabética

Iris Viejo Boyano¹, Guadalupe Taberner Fernández²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Valencia

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

NefroPlus 2019;11(2):88-99

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus (DM) y aumenta la morbimortalidad de esta. La identificación y el buen control de los factores de riesgo y progresión pueden disminuir la evolución a enfermedad renal crónica terminal (ERCT).

Material y métodos: Se estudiaron 76 pacientes con ND, en los que se analizaron los factores de progresión hasta su evolución a ERCT y su inicio con tratamiento renal sustitutivo (TRS). La recogida de datos se realizó anualmente desde el diagnóstico de ND hasta su necesidad de TRS, con un seguimiento desde 6-12 meses hasta 16 años. Se analizó la influencia sobre la entrada precoz en ERCT, la hemoglobina glucosilada (HbA1c) > 7%, la hipertensión arterial (HTA) (presión arterial sistólica [PAS] ≥ 130; presión arterial diastólica [PAD] ≥ 80), la dislipemia (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] < 40, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] ≥ 70, triglicéridos ≥ 200) y la macroalbuminuria (≥ 300) durante los años de evolución hasta TRS, así como de la edad avanzada, el sexo, la duración de la DM y el tabaquismo al diagnóstico. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS Statistics.

Resultados: Con la U de Mann Whitney se observó que los pacientes con mayor PAS (152,92 ± 18,43 frente a 132,86 ± 10,67) y PAD (81,99 ± 14,97 frente a 70,18 ± 4,72) tenían mayor probabilidad estadísticamente significativa de necesitar TRS antes de 4 años. Lo mismo sucedía con pacientes con cLDL elevado (100,70 ± 32,13 frente a 83,23 ± 16,73 mg/dl). Al realizar el test de χ^2 se observó asociación estadísticamente significativa entre mayores cifras de presión arterial y entrada precoz en diálisis (< 4 años) y se demostró mayor supervivencia estadísticamente significativa si PAS < 130 mmHg por Kaplan Meyer.

Conclusiones: Cifras altas de PAS y PAD y de cLDL están asociadas con un mayor riesgo de progresión de la ND a ERCT. Se debe realizar prevención primaria para evitar la progresión a ERCT y disminuir la morbimortalidad de la ND.

Palabras clave: Nefropatía diabética. Enfermedad renal crónica terminal. Factores de riesgo y progresión. Tratamiento renal sustitutivo.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones microvasculares más prevalentes de los pacientes que sufren diabetes mellitus (DM)¹ y es la causa más frecuente de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y de entrada en programa de tratamiento renal sustitutivo (TRS)². Un tercio de los pacientes con

DM tipo 1 (DM1) desarrollarán ERC, mientras que solo el 10-20% de los pacientes con DM tipo 2 (DM2) la presentarán³. Sin embargo, al ser más prevalente la DM2, hace que la mayoría de los enfermos que sufren ND sean diabéticos tipo 2⁴.

La ND es una entidad clínica que se caracteriza por una albuminuria persistente, que se confirma al menos en 2 determinaciones separadas por 3-6 meses, y por un deterioro progresivo del filtrado glomerular (FG)⁵. Evoluciona de forma progresiva desde los estadios iniciales, en los que aún es reversible con tratamiento adecuado, hasta insuficiencia renal crónica terminal⁶ (tabla 1).

A lo largo de la evolución de la ND existen diferentes factores de riesgo y progresión que hacen que se pueda precipitar su evolución a fase terminal. Dichos factores se clasifican en no

Correspondencia: Iris Viejo Boyano

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitari i Politècnic la Fe.

Ada. Fernando Abril Martorell, 106. 46026 Valencia.

ivb_1993@hotmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Tabla 1. Estadios de la nefropatía diabética

Estadio	Albuminuria (mg/g Cr) o proteinuria (g/g Cr)	Filtrado glomerular
Estadio 1 (prenefropatía)	Normoalbuminuria (< 30)	≥ 30
Estadio 2 (nefropatía incipiente)	Microalbuminuria (30-299)	≥ 30
Estadio 3 (nefropatía establecida)	Macroalbuminuria (≥ 300) o proteinuria persistente (≥ 0,5)	≥ 30
Estadio 4 (insuficiencia renal)	Cualquier albuminuria/proteinuria	< 30
Estadio 5 (TRS)	Cualquier albuminuria/proteinuria en TRS	< 30

Cr: creatinina; TRS: tratamiento renal sustitutivo.

modificables, como la edad, el sexo, la raza, la predisposición genética, la mayor duración de la diabetes y la retinopatía en el momento del diagnóstico, y en modificables, como la hiperglucemia, la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia (DL), la obesidad, el tabaquismo, la proteinuria y otros, como el estrés oxidativo y la inflamación⁷.

Factores de riesgo modificables

Hiperglucemia

La hiperglucemia es el principal determinante en el desarrollo y progresión de la ND. Es necesario su estricto control (hemoglobina glucosilada [HbA1c] < 7%) para la prevención y tratamiento de la enfermedad⁸.

El papel de la hiperglucemia en la fisiopatología de la ND se produce a través de 3 mecanismos: a) la acumulación de productos avanzados de glucosilación, que provocan alteraciones estructurales y estimulan mecanismos de inflamación y oxidación; b) la activación de la aldosa-reductasa y la vía de los polioles, que modifica la osmolaridad intracelular y origina estrés oxidativo, y c) la activación de la proteincinasa C-β (PKC), que está implicada en la producción de fibronectina y la inducción de glomeruloesclerosis⁹.

El control metabólico de la hiperglucemia es determinante en la prevención primaria de la ND. En pacientes con DM1, distintos metaanálisis y ensayos clínicos han demostrado que un control intensivo de la glucosa reduce significativamente el riesgo de desarrollo de microalbuminuria frente al tratamiento convencional¹⁰⁻¹³. A su vez, en pacientes con DM2, los estudios de Kumamoto¹⁴ y UKPDS¹⁵ demostraron que el tratamiento intensivo

consegua una menor tasa de progresión y menor microalbuminuria (tablas 2 y 3).

Respecto a la prevención secundaria, el papel del control glucémico una vez que se desarrolla la nefropatía en diabéticos tipo 1, se estudió en el Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC)¹⁶. Se llevó a cabo un seguimiento de la cohorte realizada por el DCCT hasta la actualidad, que demostró que la HbA1c es la principal variable relacionada con las complicaciones a largo plazo de la DM 1y que la diferencia encontrada en los estadios iniciales entre los pacientes con tratamiento intensivo frente a convencional se mantiene en las fases finales debido a un control glucémico adecuado, precoz y prolongado en el tiempo. En cuanto a la DM2, un metaanálisis realizado por Coca et al¹⁷, que incluía los resultados de los ensayos clínicos UKPDS, ADVANCE y ACCORD^{15,18,19}, demostró que el control intensivo de la glucosa reduce el riesgo de progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria de forma estadísticamente significativa¹⁷. Pero el estudio que más información ha aportado acerca de la prevención secundaria de la ND en diabéticos tipo 2 es el estudio pos-ensayo ADVANCE-Observational (ADVANCEON)²⁰, que durante 6 años siguió a los participantes del estudio ADVANCE¹⁸. Los pacientes que recibieron tratamiento hipoglucemiante intensivo en el estudio ADVANCE tuvieron menor riesgo de desarrollar ERCT que los sometidos a tratamiento convencional²⁰.

Tabla 2. Ensayos clínicos sobre prevención primaria de la nefropatía diabética

Ensayos clínicos	Población	RRR (%)	p
SIDS ¹⁰	102	37	< 0,05
DCCT ¹¹	1.441	39	< 0,01
KUNAMOTO ¹⁴	110	64	< 0,05
UPKDS ¹⁵	4.209	33	< 0,001

RRR: reducción relativa del riesgo.

Tabla 3. Metaanálisis sobre prevención primaria de la nefropatía diabética

Metaanálisis	Número de estudios	Población	RR (IC del 95%)
Cochrane ¹²	3	1.475	0,56 (0,46-0,68)
Echouffo-Tcheugui et al ¹³	9	185.452	1,12 (1,02-1,21)

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

Por tanto, según los artículos publicados en la bibliografía, el control intensivo de la glucosa es importante para la prevención primaria de la ND, así como en el control posterior, y puede reducir sus complicaciones secundarias y retrasar la progresión a ERCT.

Hipertensión arterial

La aparición de HTA varía entre los diabéticos tipo 1, en los que la causa de la HTA suele ser la ND, y los diabéticos tipo 2, en los que un tercio de ellos presenta HTA en el momento del diagnóstico y es un componente importante del síndrome metabólico. No obstante, la HTA es un factor de progresión de la ND en ambos casos y su adecuado control ralentiza la pérdida de función renal²¹.

Las recomendaciones establecidas en las guías de práctica clínica sugieren que la presión arterial (PA) debe mantenerse inferior a 130/80 mmHg y entre 125/75 mmHg cuando los pacientes presenten una proteinuria mayor a 1 g al día²².

La elevación de la PA incrementa la presión intraglomerular, lo que provoca proliferación mesangial y daño glomerular, aumenta el tono de la arteriola eferente y disminuye el de la aferente.

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) produce vasoconstricción, aumenta la reabsorción de sodio y produce estrés oxidativo y aumento de las citocinas fibrogénicas e inflamatorias, contribuyendo al daño producido por la hiperglucemia y la HTA²³.

El uso de terapia hipotensora con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII) es útil, tanto en la prevención primaria como en el tratamiento de la ND, al reducir, por un lado, la hiperfiltración y, por otro, al impedir la formación de angiotensina II. El metaanálisis más reciente al respecto se publicó en *Lancet*²⁴ en el año 2015, en el que se analizaron 157 estudios que demostraron que el uso de IECA y de ARAII, solos o combinados, fue la estrategia más efectiva frente a la ERC.

Las cifras de PA óptimas se han establecido a raíz de los estudios ACCORD-BP²⁵ y ADVANCE²⁶, que demostraron que cifras de PA sistólica (PAS) < 120 mmHg no muestran beneficio frente a cifras de 130 mmHg y recomiendan un objetivo de PA diastólica (PAD) < 80 mmHg en pacientes jóvenes o con ERC y proteinuria elevada.

En diabéticos tipo 1, el uso de IECA retrasa la evolución de la ND en fases precoces²⁷ y en períodos avanzados de la enfermedad, y disminuye la progresión a ERCT²⁸. En diabéticos tipo 2 con ND establecida, los estudios RENAAL²⁹ e IDNT³⁰ han demostrado beneficios con el uso de ARA II y, por tanto, hoy en día es el tratamiento de elección para la ND.

Dislipemia

La DL se ha asociado como factor de riesgo y progresión en la ND, tanto en pacientes con DM1³¹ como en pacientes con DM2 (estudios HPFS³², ETDRS³³ y WHOMSVDD³⁴). Las recomendacio-

nes de las guías sugieren mantener unas cifras del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 70 mg/dl, las del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) entre 40-50 mg/dl y las de triglicéridos entre 150-200 mg/dl².

Los triglicéridos ricos en lipoproteínas estimulan la activación de factores de crecimiento que promueven la producción de especies reactivas del oxígeno, lo que ocasiona daño glomerular, proliferación de células mesangiales y aumento de la permeabilidad glomerular. Además, las lipoproteínas oxidadas pueden inhibir la vasodilatación al modular la proliferación mesangial e incrementar la expresión de monocitos que contribuyen al daño glomerular. Todos estos efectos pueden ser revertidos por el cHDL, por lo que su reducción puede precipitar el daño renal³⁴.

El uso de estatinas ha demostrado beneficio sobre el FG en los estudios CARDS³⁵ y TNT³⁶. No obstante, existen controversias en función del tipo de estatina y su uso en pacientes en hemodiálisis (estudio SHARP³⁷ y PLANET³⁸), por lo que, actualmente, las guías Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)² las desaconsejan por sus efectos secundarios, demostrados en los estudios AURORA³⁹, SHARP³⁷ y Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D)⁴⁰ en pacientes en hemodiálisis. Las estatinas recomendadas en la ND son aquellas con menor excreción renal, como la fluvastatina, la atorvastatina y la pitavastatina, y se recomienda ajustar la dosis al FG⁴⁰.

Asimismo, el tratamiento con fibratos ha demostrado una progresión más lenta a microalbuminuria (estudios DAIS⁴¹ y FIELD⁴²).

Tabaquismo

El tabaco es la principal causa de morbimortalidad cardiovascular prevenible. Es un factor de riesgo para la hipertensión y el peor control glucémico y se ha relacionado de forma independiente con la progresión de ND a ERCT, aunque con resultados inconsistentes en los últimos años⁴³⁻⁴⁵. Hay 2 metaanálisis recientes en los que se demuestra que el tabaquismo es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de ND, tanto en DM1 como en DM2 (tabla 4)^{46,47}.

Proteinuria

El incremento de la albuminuria está directamente relacionado con la progresión de la ND. Muchos factores de riesgo que ya se han comentado están implicados en el aumento de la albuminuria (hiperglucemia, DL, HTA, etc.), y su adecuado control reduce el desarrollo de proteinuria y, consecuentemente, la progresión de la ND^{16,48}. No obstante, hay pacientes con albuminuria que regresan a normoalbuminuria⁴⁹ y hay pacientes con normoalbuminuria que presentan un descenso en el FG⁵⁰. Por tanto, una elevada excreción de albúmina no es un requisito indispensable para la progresión de la ND.

Obesidad

La obesidad se relaciona con la aparición y progresión de la ND de forma indirecta, al ser un factor de riesgo para la HTA y la DM2, y, de forma directa, tras la demostración de una asocia-

Tabla 4. Metaanálisis sobre el tabaquismo como factor de riesgo de la nefropatía diabética

Metaanálisis	Número de estudios	Población	RR (IC del 95%)
Xia et al ⁴⁶	15	65.064	Fumadores: 1,34 (1,23-1,47)
			Exfumadores: 1,27 (1,19-1,35)
Jiang et al ⁴⁷	19	78.000	DM1: 1,31 (1,05-1,62)
			DM2: 1,44 (1,24-1,67)

DM: diabetes mellitus; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

ción independiente después de controlar dichos factores de confusión⁵¹⁻⁵³. No obstante, no hay un consenso claro, ya que, en el Framingham Offspring Study⁵⁴, la obesidad no fue un factor de riesgo independiente después de ajustar los factores de confusión, como la HTA, el tabaco y los niveles de cHDL.

Se han empleado medidas en la reducción de peso, como la dieta⁵⁵, el estilo de vida, la farmacoterapia⁵⁶ e incluso la cirugía bariátrica⁵⁷, que han demostrado beneficios en la reducción de la albuminuria y en la mejoría de la función renal en pacientes con ND.

Estrés oxidativo e inflamación

El aumento de citocinas proinflamatorias, el infiltrado macrofágico y linfocitario y las moléculas de adhesión son factores de riesgo en el desarrollo y progresión de la ND⁵⁸⁻⁶⁰. Asimismo, los niveles aumentados de factor de necrosis tumoral α están asociados de forma independiente con la incidencia de ND^{61,62}. Por ello, se está estudiando el posible papel de marcadores inflamatorios para el diagnóstico precoz de la ND, y tratamientos específicos frente a ellos⁶³.

Respecto al estrés oxidativo, hay un aumento de la evidencia en su papel en la patogenia de la ND^{64,65} y se están estudiando los efectos de antioxidantes del selenio, las vitaminas C y E⁶⁶ y los inhibidores de la NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) oxidasa en la prevención secundaria de la ND.

Factores de riesgo no modificables

Edad

La edad avanzada se considera un factor de riesgo independiente para la progresión de la ND tanto en DM1 como en DM2^{67,68}.

Sexo

El sexo masculino se ha relacionado con un mayor riesgo de aparición y progresión de la ND^{69,70}.

Raza

La incidencia de ERCT es 2,5 veces mayor en diabéticos de raza negra, independientemente de la mayor prevalencia de DM. En un estudio realizado en el Reino Unido⁷¹ se vio que tanto los

pacientes de raza negra como los procedentes del sur de Asia tenían una progresión más rápida a ERCT que los caucásicos.

En otro estudio, los maoríes australianos y los indios Pima presentaron una mayor tasa de progresión a la ND que los descendientes europeos⁷².

No obstante, es difícil establecer como independiente la relación entre la raza y la ND debido a la interacción entre los factores sociales, educativos, económicos y genéticos.

Genética

Los pacientes diabéticos que presentan un familiar de primer grado con ND tienen un riesgo incrementado de desarrollarla y aproximadamente un 30% de la variabilidad de la albuminuria se puede explicar por factores familiares⁷³.

Se han descubierto varias regiones relacionadas con la ND en los cromosomas 3, 7, 9 y 20. Una de esas regiones contiene el gen receptor de la angiotensina II tipo 1 (*AGTR1*)^{74,75}.

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han descubierto que los genes *ACE*, *GLUT1*, *FABP2*, *FRMD3* y *CHN2* están asociados a la ND, así como los haplogrupos H3, U3 y V de ADN mitocondrial⁷⁶⁻⁷⁸.

Por último, es importante el papel de los micro-ARN (miARN) y la epigenética. La desregulación de los miARN en el contexto de la diabetes promueve el desarrollo de ND. Este es el caso del miR-192 y el miR-200, que intervienen en la activación de TFG- β (factor de crecimiento transformador β), o de la desregulación de miR-21, que contribuye a la hipertrofia celular renal y a la proliferación mesangial, entre otros. Además, se están estudiando los mecanismos epigenéticos de acetilación y metilación de histonas, como la histona PTMs, y su implicación en la inducción de los macrófagos y activación del factor NF- κ B⁷⁹.

Mayor duración de la diabetes

La mayor duración de la diabetes está asociada al desarrollo de ND. En los diabéticos de tipo 1, los primeros signos de nefropatía suelen surgir a los 5-10 años de evolución y presentan un pico máximo a los 15-18 años de enfermedad¹⁶. En cam-

bio, en el diabético de tipo 2 se suele manifestar a partir de la quinta década de la vida y está acompañada de otras complicaciones⁸⁰.

Retinopatía

En la DM1, la retinopatía precede al desarrollo de la nefropatía en la mayoría de los casos. En el estudio de DCCT/EDIC¹⁶, la ausencia de retinopatía se asoció a la reducción del riesgo de progresión de albuminuria moderada a macroalbuminuria. En cambio, en la DM2, casi el 50% de los pacientes con nefropatía no presenta retinopatía, pero su presencia se ha asociado al incremento de la incidencia de albuminuria⁸¹.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta un estudio observacional, analítico y longitudinal de una serie de 76 pacientes para analizar una población tratada en el Servicio de Nefrología del Hospital Virgen de la Vega, en Salamanca, relativo a la ND.

Para ello, en primer lugar se realizó una revisión bibliográfica de documentos sobre los factores de riesgo y progresión de la ND en las bases de datos PubMed, Cochrane y TripDatabase, con el resultado final de 84 estudios: 7 para la descripción de la ND, 58 para los factores de riesgo modificables, 16 para los factores de riesgo no modificables y 3 para la justificación.

La selección de pacientes se realizó a través de la búsqueda en la base de datos del Servicio de Nefrología de los pacientes ingresados desde el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2017 con el diagnóstico de ND. El resultado inicial fue de 147 pacientes, de los cuales 59 se excluyeron tras su análisis por no ser el hospital de referencia del paciente y 12 por presentar otro diagnóstico o no tener ND confirmada.

La recogida de datos fue realizada anualmente desde el momento del diagnóstico de ND por parte del Servicio de Nefrología hasta su necesidad de TRS, con un seguimiento variable de entre 6-12 meses a 16 años. Las variables recogidas fueron la edad, el sexo, el tipo de DM, la duración de esta, el FG, la albuminuria, el estadio de la ND, la HbA1c, la PAS y la PAD, el cHDL, el cLDL, los triglicéridos y el tabaquismo.

El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS Statistics:

- La descripción de la población se realizó con un análisis por estadísticos descriptivos.
- El análisis de normalidad de las variables continuas se realizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.
- El análisis de las variables continuas que siguen una distribución normal se efectuó con la t de Student para datos independientes, mientras que las que no siguen una distribución normal se evaluaron con la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney.
- Las variables categóricas se analizaron por medio de la prueba χ^2 .
- La curva de supervivencia hasta evento (ERCT) para las variables cuantitativas estadísticamente significativas se realizó

con una regresión de Cox. Tras categorizar esas variables, el análisis de supervivencia se realizó con una curva de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos del estudio que se realizó en 76 pacientes en el Servicio de Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. La muestra presentó una edad media de 66,70 años (con una desviación estándar [DE] de 11,76), el 57,9% eran varones y un 42,1%, mujeres (fig. 1).

La mayoría de los pacientes de la muestra presentaba DM2 (93,4%), mientras que solo un 5,3% presentaba DM1, y un 1,3%, diabetes MODY (*maturity onset diabetes of the young*) (fig. 2). La edad media para los pacientes con DM1 era de 48,50 años, con una DE de 17,38, y la de los pacientes con DM2 era de 67,96 años, con una DE de 10,52. El tiempo de evolución para los pacientes con DM1 fue de 20,5 años, con una DE de 14,75, mientras que para pacientes con DM2 fue de 14,27 años, con una DE de 10,01.

En el momento del diagnóstico, el 5,3% de los pacientes presentaba un estadio 1 de ND, el 11,8%, un estadio 2, el 31,6%, un estadio 3, el 47,4%, un estadio 4 y el 3,9%, un estadio 5 (fig. 3).

En primer lugar se realizó un estudio descriptivo sobre los factores de riesgo presentes en el momento del diagnóstico, en función del estadio de ND (tabla 5).

En segundo lugar se analizó la influencia sobre la entrada precoz en ERCT del mal control glucémico (HbA1c > 7%), de la HTA (PAS \geq 130; PAD \geq 80), de la dislipemia (cHDL < 40, cLDL \geq 70; triglicéridos \geq 200) y de la macroalbuminuria (\geq 300) durante los años de evolución hasta TRS, así como la presencia de edad avanzada, sexo, larga duración de la DM y estado de tabaquismo en el momento del diagnóstico (fig. 4).

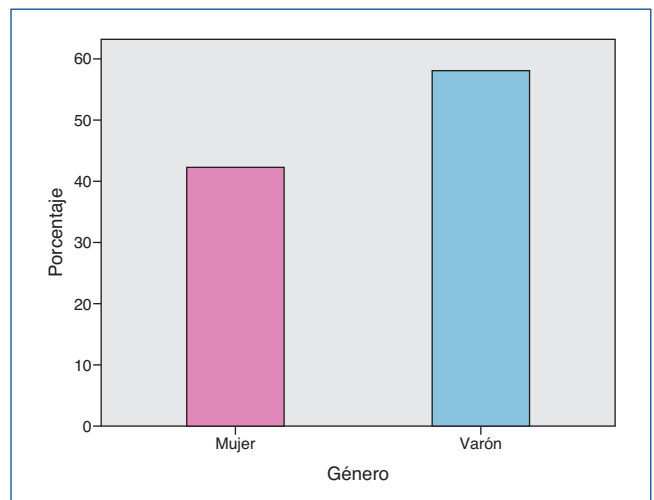


Figura 1. Distribución de la muestra por género.

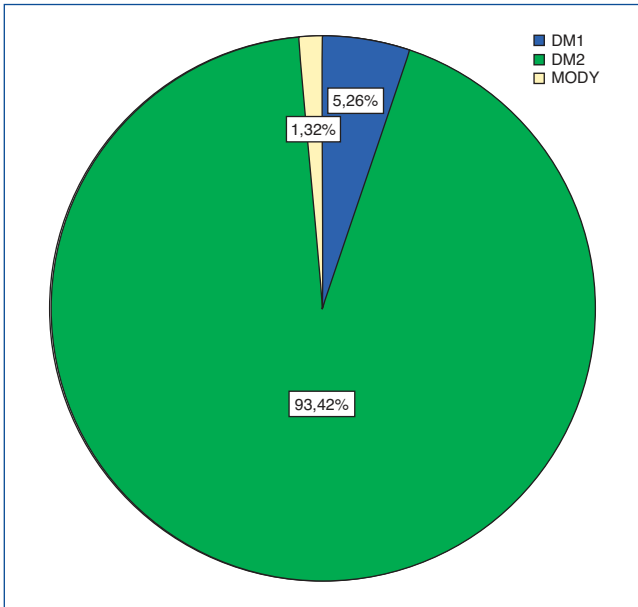


Figura 2. Distribución de la muestra por tipo de diabetes.
DM: diabetes mellitus; MODY: *maturity onset diabetes of the young*.

- Sobre la base de los resultados obtenidos en la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para las variables continuas, se ve que la edad y las cifras de HbA1c siguen una distribución normal, mientras que la PAS, la PAD, el

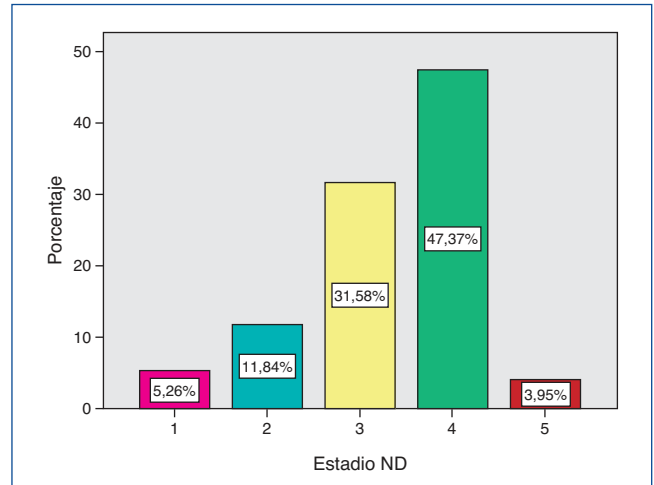


Figura 3. Distribución de la muestra por estadio de la nefropatía diabética (ND).

CHDL, el cLDL, los triglicéridos, la albuminuria y el tiempo de evolución de la diabetes no siguen una distribución normal.

- Mediante la prueba paramétrica de la t de Student para la edad y para la HbA1c se comprueba que no hay asociación entre estas variables y el progreso a ERCT, ya que la media en los que progresan en menos de 4 años y la de los que progresan posteriormente no son estadísticamente diferentes, con un nivel de significación alfa de 0,05.

Tabla 5. Factores de riesgo presentes al diagnóstico

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Estadio 5
Varón (%)	75	66,7	54,2	55,6	66,7
Mujer (%)	25	33,3	45,8	44,4	33,3
Edad media (años)	63,50	72,33	63,75	67,25	71
DM1 (%)	0	0	4,2	8,3	0
DM2 (%)	75	100	95,8	91,7	100
DM MODY (%)	25	0	0	0	0
Tiempo de evolución (años)	14,25	12,11	15	15,31	16
HTA (%)	100	100	100	100	100
Dislipemia (%)	75	77,8	75	72,2	33,3
Fumador (%)	0	11,1	12,5	8,3	0
Exfumador (%)	50	33,3	25	27,8	66,7
Pacientes (%)	4	9	24	36	3

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; MODY: *maturity onset diabetes of the young*.

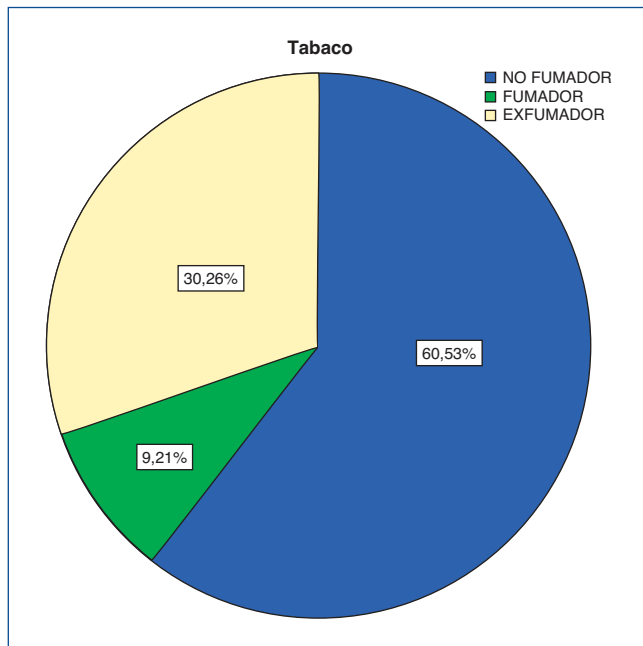


Figura 4. Distribución de la muestra por hábito tabáquico.

- Mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney para muestras independientes se comprueba cómo para la PAS, la PAD y para el cLDL sí que hay una asociación estadísticamente significativa entre dichas variables y la progresión precoz a ERCT, con un nivel de significación alfa de 0,05. En cambio, para el cHDL, los triglicéridos, la albuminuria y el tiempo de evolución de la diabetes no hay asociación estadísticamente significativa.
- Para las variables categóricas (sexo y tabaquismo) se utilizó la prueba de χ^2 . Los resultados obtenidos demuestran que no existe significación estadística entre dichas variables y la aparición precoz de ERCT.

Al describir las variables que han resultado estadísticamente significativas se encontró que la media de PAS en los pacientes que progresaron a ERCT antes de los 4 años era de 152,92 mmHg, con una DE de 18,43, mientras que los que progresaron después de los 4 años era de 132,86 mmHg, con una DE de 10,67 (fig. 5).

En el caso de la PAD, los pacientes que progresaron después de 4 años a ERCT tenían una media de 70,18 mmHg, con una DE de 4,72, y los que progresaron antes de 4 años la media era de 81,99 mmHg, con una DE de 14,97 (fig. 6).

Por último, para el cLDL, la media de los pacientes que progresaron después de los 4 años era de 83,23 mg/dl, con una DE de 16,73, y para los que progresaron antes de 4 años, de 100,70 mg/dl, con una DE de 32,13 (fig. 7).

Para analizar cómo influyen las variables estadísticamente significativas en el tiempo hasta el desarrollo de ERCT, se realizó una regresión de Cox, con los siguientes resultados (fig. 8):

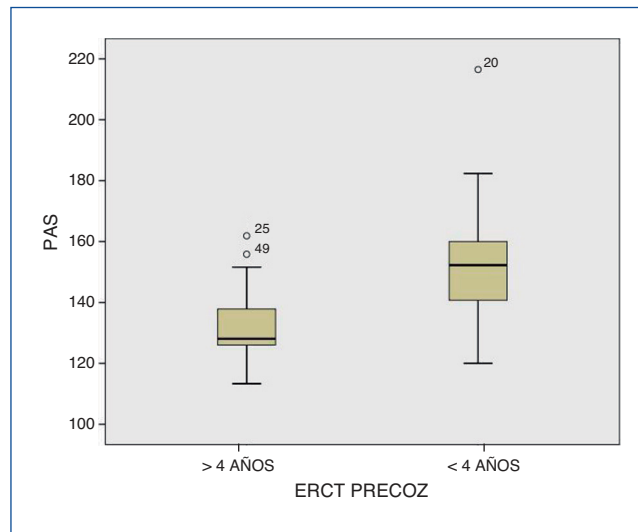


Figura 5. Diferencia de la presión arterial sistólica (PAS) en la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) precoz y tardía.

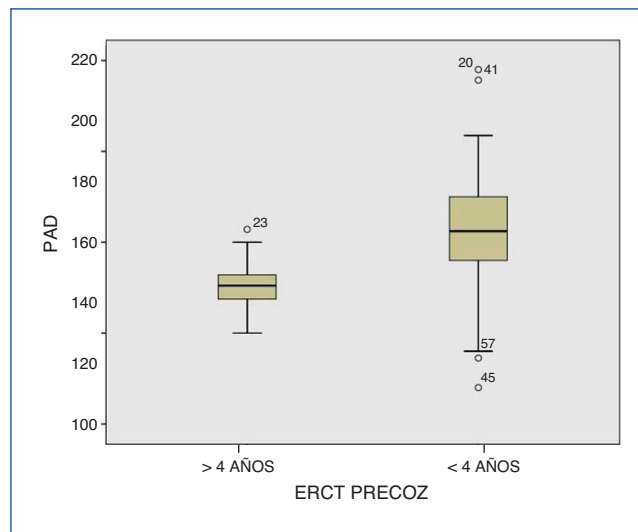


Figura 6. Diferencia de la presión arterial diastólica (PAD) en la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) precoz y tardía.

- Hazard ratio (HR) para la PAS: 1,021.
- HR para la PAD: 1,009.
- HR para el cLDL: 1,002.

Las variables en que existió asociación estadísticamente significativa se categorizaron según las recomendaciones de las guías actuales para comprobar el riesgo de requerir un TRS precoz (antes de 4 años):

- Los resultados demostraron una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2 < 0,01$), con un riesgo relativo (RR) de 0,102 (0,027-0,3) para una PAS < 130 mmHg.

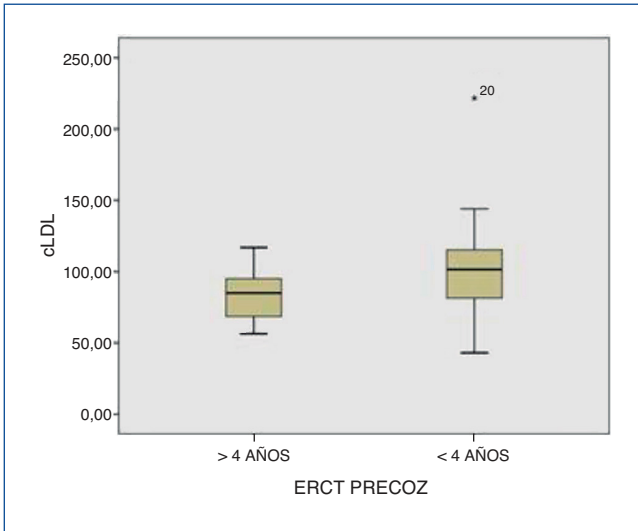


Figura 7. Diferencia del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) precoz y tardía.

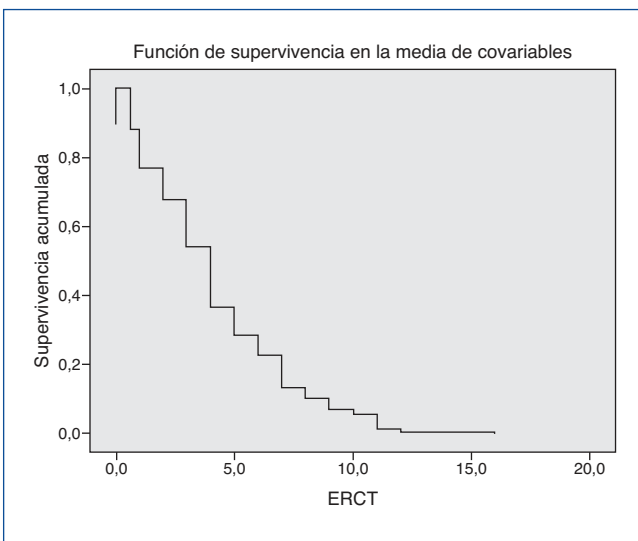


Figura 8. Regresión de Cox: predicción de tiempo hasta la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) con las variables presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

- En el caso de la PAD hay una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2 < 0,01$), con un RR de 0,234 (0,134-0,409) para una PAD < 80 mmHg.
- Por último, para las cifras de cLDL, cuando se utilizó el valor recomendado por las guías (cLDL < 70) no hubo asociación estadísticamente significativa ($\chi^2 = 0,084$).

El análisis de supervivencia para las variables categóricas estadísticamente significativas se realizó con el estudio Kaplan-Meier, que mostró los siguientes resultados:

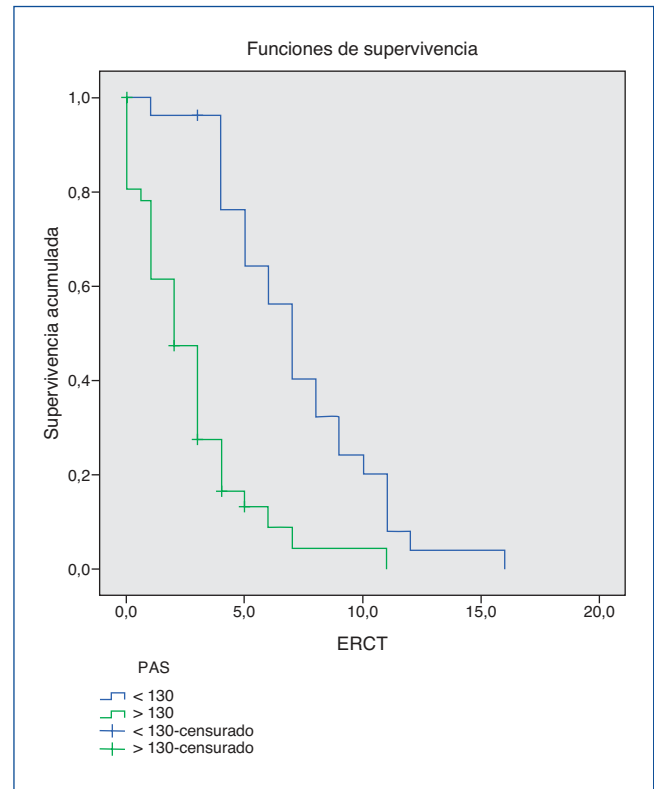


Figura 9. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier: predicción de tiempo hasta la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) para el mal o buen control de la presión arterial sistólica (PAS).

- Para PAS < 130 mmHg se obtuvo un promedio de supervivencia de 7,25 años (intervalo de confianza [IC], 5,94-8,55), mientras que una PAS \geq 130 mmHg únicamente obtuvo 2,71 años de media (IC, 1,88-3,55) (fig. 9).
- Para la PAD, el promedio de supervivencia en los pacientes con cifras < 80 mmHg fue de 6,05 años (IC, 4,90-7,20), mientras que una PAD \geq 80 mmHg solo alcanzó 1,8 años (IC, 1,32-2,29) (fig. 10).

Por último, en la tabla 6 se muestran los datos de cuando se analiza el RR de las variables categóricas o de las categorizadas, independientemente de su nivel de significación estadística.

DISCUSIÓN

En nuestra muestra, como ocurre en la población general, hay una mayor prevalencia de diabéticos tipo 2 diagnosticados de ND en el Servicio de Nefrología⁴.

La edad de diagnóstico es ligeramente más alta de la esperada para ambos grupos, debido probablemente a los siguientes factores:

- Primera consulta en el Servicio de Nefrología en un estadio avanzado de ND.
- Población envejecida en Salamanca.

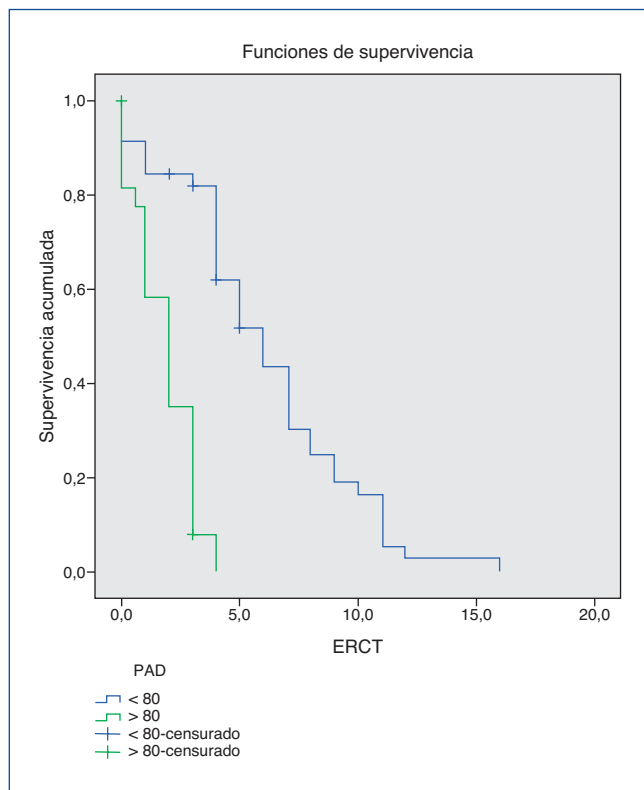


Figura 10. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier: predicción de tiempo hasta la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) para el mal o buen control de la presión arterial diastólica (PAD).

Estos factores pueden ser también el motivo por el que el RR de progresar a ERCT en menos de 4 años esté aumentado en los pacientes con edad < 65 años.

Respecto al sexo, hay más proporción de varones en todos los estadios de ND en el momento del diagnóstico, pero en nuestra muestra no parece ser un factor de progresión como indican otros estudios^{69,70}, ya que el RR para desarrollar ERCT en menos de 4 años está aumentado en las mujeres.

El alto porcentaje de pacientes no fumadores en nuestra muestra frente a los fumadores y a los exfumadores hace que los resultados no sean significativos, pero arroja resultados esperanzadores a favor de la prevención primaria en Salamanca en este ámbito.

En relación con los factores modificables, los resultados de la muestra coinciden con lo previamente descrito en la bibliografía. La HTA está estrechamente relacionada con la progresión de ND a estadios avanzados. Un buen control de la PAS (< 130 mmHg) produce un RR de 0,102 y, por tanto, es un factor protector en el desarrollo de ERCT precoz. Lo mismo ocurre con la PAD, con un RR de 0,23 con cifras < 80 mmHg. Esto parece indicar que las recomendaciones establecidas por los estudios ACCORD-BP²⁵ y ADVANCE²⁶ se ajustan a nuestro estudio. Además, su implicación en el tiempo libre de ERCT es

Tabla 6. Riesgo relativo del buen control de las variables

Variable	χ^2	RR (IC del 95%)
Edad ^a	0,50	1,17 (0,70-1,80)
Sexo ^b	0,25	1,31 (0,82-2,08)
Fumador ^c	0,74	1,14 (0,47-2,70)
Exfumador ^d	0,88	0,96 (0,58-1,59)
PAS ^e	< 0,01	0,10 (0,02-0,39)
PAD ^f	< 0,01	0,23 (0,13-0,40)
HbA1c ^g	0,15	0,70 (0,43-1,15)
cHDL ^h	0,10	0,68 (0,43-1,07)
cLDL ⁱ	0,08	0,57 (0,18-1,17)
Triglicéridos ^j	0,49	0,82 (0,49-1,38)
Albuminuria ^k	0,55	0,85 (0,49-1,46)
Duración DM ^l	0,66	1,11 (0,69-1,77)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RR: riesgo relativo.

^aEdad menor de 65 años.

^bMujer.

^cNo fumador.

^dNo exfumador.

^ePAS < 130 mmHg.

^fPAD < 80 mmHg.

^gHbA1c < 7%.

^hcHDL > 40 mg/dl.

ⁱcLDL < 70 mg/dl.

^jTriglicéridos < 200 mg/dl.

^kAlbuminuria < 300 mg/día.

^lDuración < 10 años.

alta, y llega a triplicar la supervivencia en comparación al mal control de la PA.

El buen control glucémico, de la dislipemia y de la albuminuria también son factores protectores, con RR < 1 en todos los casos, aunque solo son estadísticamente significativas las cifras de cLDL. Esto se puede deber a un tamaño muestral insuficiente para analizar estas variables.

Por último, hay que resaltar que, al categorizar la variable cLDL según las cifras recomendadas por las guías, los resultados dejan de ser estadísticamente significativos, por lo que es posible que dichas recomendaciones no se ajusten a nuestra muestra².

CONCLUSIONES

La ND es una de las complicaciones más frecuentes de la DM y es la causa más frecuente de ERC y su progresión a estadios finales con necesidad de TRS.

El aumento de la incidencia de esta enfermedad hace que la necesidad de diálisis, a la espera de un posible trasplante renal, siga aumentando en nuestro medio. Estos tratamientos no solo implican una importante limitación en la calidad de vida de los pacientes, sino también un elevado coste económico. Por tanto, la evaluación de los factores que determinan un riesgo incrementado de evolución a estadios finales de la nefropatía es esencial.

En la bibliografía se puede observar cómo el buen control de los factores de riesgo modificables ralentiza la evolución de la enfermedad, especialmente un buen control glucémico, de la PA y de la DL.

Nuestro estudio muestra resultados similares de forma estadísticamente significativa para las cifras de cLDL y especialmente

para la PA, tanto sistólica como diastólica, cuya implicación en el tiempo libre de ERCT desde que se diagnostica la ND es elevada, e incluso llega a triplicar la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con un buen control de la PA frente aquellos con cifras elevadas de PA.

El buen control del resto de factores modificables está asociado a un menor riesgo de evolución a ERCT en los primeros 4 años de enfermedad, aunque probablemente con un tamaño muestral mayor se encontrarían resultados estadísticamente significativos.

Por último, cabe destacar que, al ser la ND una enfermedad tan frecuente en la población, es fundamental que el conocimiento sobre ella se traslade desde los especialistas en nefrología a otros médicos, en especial a los profesionales de atención primaria, ya que son los más indicados para realizar la prevención primaria de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sharma D, Bhattacharya P, Kalia K, Tiwari V. Diabetic nephropathy: New insights into established therapeutic paradigms and novel molecular targets. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:91-108.
- Rocco MV, Berns JS. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:850-86.
- Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression - A review. *J Adv Res.* 2017;8:363-73.
- Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: An update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:206-17.
- Tang SC, Chan GC, Lai KN. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. *F1000Res.* 2016;5:1044.
- Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, et al. A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014: A report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Investig.* 2015;6:242-6.
- Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: New risk factors and improvements in diagnosis. *Rev Diabet Stud.* 2015;12:110-8.
- Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:884-95.
- Macía Heras M, Macía Jerez M, Coronel F. Nefropatía diabética: fisiopatología y curso clínico. *Nefrología.* 2001;21 Suppl 3:24-31.
- Reichard P, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Sobocinsky-Olsson B, Rosenqvist U. The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS): 18 Months' Results. *Acta Med Scand.* 1988;224:115-22.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
- Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2): CD009122.
- Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2016;33:1615-24.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000;23 Suppl 2:B21-9.
- Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-12.
- De Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, et al. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1969-77.
- Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2012;172:761-9.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
- Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al. Long-term benefits of intensive glucose Control for prevent-

- ing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016;39:694-700.
21. 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(2 suppl2):S39-62.
 22. Dasgupta I, Banerjee D, Chowdhury TA, De P, Wahba M, Bain S, et al. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and Renal Association clinical guidelines: Hypertension management and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with diabetes, nephropathy and/or chronic kidney disease. *Br J Diabetes*. 2017;17:160-4.
 23. Marín R, Álvarez-Navascués R, Fernández-Vega F. Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en hipertensión arterial, diabetes y nefropatía. *Rev Española Cardiol Supl*. 2008;8:30E-8E.
 24. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-43.
 25. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
 26. 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;20:1813-21.
 27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-62.
 28. Hebert LA, Bain RP, Verme D, Cattran D, Whittier FC, Tolchin N, et al. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. *Kidney Int*. 1994;46:1688-93.
 29. 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.
 30. Hunsicker LG, Atkins RC, Lewis JB, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, et al. Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Kidney Int Suppl*. 2004;66:S99-101
 31. Watts GF, Powrie JK, O'Brien SF, Shaw KM. Apolipoprotein B independently predicts progression of very-low-level albuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*. 1996;45:1101-7.
 32. Lin J, Hu FB, Rimm EB, Rifai N, Curhan GC. The association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with type II diabetes mellitus. *Kidney Int*. 2006;69:336-42.
 33. Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu LL, Lindley A, et al. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 26. *Kidney Int*. 2004;66:1173-9.
 34. Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, et al. Risk factors for renal failure: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001;44:S46-53.
 35. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Effects of Atorvastatin on Kidney Outcomes and Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes: An Analysis From the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis*. 2009;54:810-9.
 36. Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, et al. Intensive Lipid Lowering With Atorvastatin in Patients With Coronary Heart Disease and Chronic Kidney Disease. The TNT (Treating to New Targets) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1448-54.
 37. Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, et al. Effects of Lowering LDL Cholesterol on Progression of Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1825-33.
 38. De Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJL, Molitoris BA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:181-90.
 39. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238-48.
 40. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395-407.
 41. Ansker JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: Results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis*. 2005;45:485-93.
 42. Davis TME, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011;54:280-90.
 43. Chuahirun T, Wesson DE. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:376-82.
 44. Orth SR, Hallan SI. Smoking: A Risk Factor for Progression of Chronic Kidney Disease and for Cardiovascular Morbidity and Mortality in Renal Patients Absence of Evidence or Evidence of Absence? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:226-36.
 45. Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Tolonen N, et al. Smoking and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2016;53:525-33.
 46. Xia J, Wang L, Ma Z, Zhong L, Wang Y, Gao Y, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transpl*. 2017;32:475-87.
 47. Jiang N, Huang F, Zhang X. Smoking and the risk of diabetic nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017;8:93209-18.
 48. Molitch ME, Steffes M, Sun W, Rutledge B, Cleary P, De Boer IH, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2010;33:1536-43.
 49. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:2285-93.
 50. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu C-Y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2003;289:3273-7.
 51. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: The hypertension detection and follow-up program. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:587-94.

52. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:871-80.
53. Ejerblad E. Obesity and Risk for Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1695-702.
54. Foster MC, Hwang S-J, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:39-48.
55. Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, Endoh K, Ohtsuka M, Koide N, et al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obes.* 2005;29:1115-20.
56. Patil MR, Mishra A, Jain N, Gutch M, Tewari R. Weight loss for reduction of proteinuria in diabetic nephropathy: Comparison with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Indian J Nephrol.* 2013;23:108-13.
57. Heneghan HM, Cetin D, Navaneethan SD, Orzech N, Brethauer SA, Schauer PR. Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9:7-14.
58. Rivero A, Mora C, Muros M, García J, Herrera H, Navarro-González JF. Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond).* 2009;116:479-92.
59. Galkina E, Ley K. Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:368-77.
60. Nguyen D, Ping F, Mu W, Hill P, Atkins RC, Chadban SJ. Macrophage accumulation in human progressive diabetic nephropathy. *Nephrology.* 2006;11:226-31.
61. Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, Walker WH, Skupien J, Rosetti F, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:516-24.
62. Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, Smiles AM, Walker WH, Rosetti F, et al. Circulating TNF Receptors 1 and 2 Predict ESRD in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:507-15.
63. Mima A. Inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy: New insights on its inhibition as new therapeutic targets. *J Diabetes Res.* 2013;2013:248563.
64. Gao L, Mann GE. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: A double-edged sword in redox signalling. *Cardiovasc Res.* 2009;82:9-20.
65. Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther.* 2012;30:49-59.
66. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, et al. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:1245-51.
67. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: Results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis.* 2004;44:792-8.
68. Viswanathan V, Tilak P, Kumpatla S. Risk factors associated with the development of overt nephropathy in type 2 diabetes patients: a 12 years observational study. *Indian J Med Res.* 2012;136:46-53.
69. De Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: An analysis of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications cohort. *Arch Intern Med.* 2011;171:412-20.
70. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Negri C, Stoico V, et al. Predictors of estimated GFR decline in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:401-8.
71. Dreyer G, Hull S, Mathur R, Chesser A, Yaqoob MM. Progression of chronic kidney disease in a multi-ethnic community cohort of patients with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2013;30:956-63.
72. Lanting LC, Joung IMA, Mackenbach JP, Lamberts SWJ, Bootsma AH. Ethnic differences in mortality, end-stage complications, and quality of care among diabetic patients: A review. *Diabetes Care.* 2005;28:2280-8.
73. Fogarty DG, Rich SS, Hanna L, Warram JH, Krolewski AS. Urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes is heritable and genetically correlated to blood pressure. *Kidney Int.* 2000;57:250-7.
74. Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, Kobes S, Bennett PH, Knowler WC. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. Pima Diabetes Genes Group. *Diabetes.* 1998;47:821-30.
75. Tang Z-H, Zeng F, Zhang X-Z. Human genetics of diabetic nephropathy. *Ren Fail.* 2015;37:363-71.
76. Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet.* 2007;8:657-62.
77. Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, Paterson AD, Barati MT, Klein JB, et al. Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2009;58:1403-10.
78. Achilli A, Olivieri A, Pala M, Kashani BH, Carossa V, Perego UA, et al. Mitochondrial DNA backgrounds might modulate diabetes complications rather than T2DM as a whole. *PLoS One.* 2011;6:e21029.
79. Sharma D, Bhattacharya P, Kalia K, Tiwari V. Diabetic nephropathy: New insights into established therapeutic paradigms and novel molecular targets. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:91-108.
80. Inassi J, Vijayalakshmy R. Role of duration of diabetes in the development of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Natl J Med Res.* 2013;3:8-11.
81. Rodríguez-Poncelas A, Mundet-Tudurí X, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-de la Puente JF, Franch-Nadal J, et al. Chronic Kidney Disease and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 2016;11:e149448.