

Original

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

Sheila Bermejo^{a,b}, María José Soler^{a,*}, Javier Gimeno^c, Clara Barrios^a, Eva Rodríguez^a, Sergi Mojal^d y Julio Pascual^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, REDINREN RD12/0021/0024, Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

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

^d 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

R E S U M E N

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, 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^{1,2}.

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^{3,4}. 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 prevalentes⁵. 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^{3,5-9}.

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^{10,11}. 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 ND¹². 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)¹³.

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/m²), 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.¹⁴. 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).

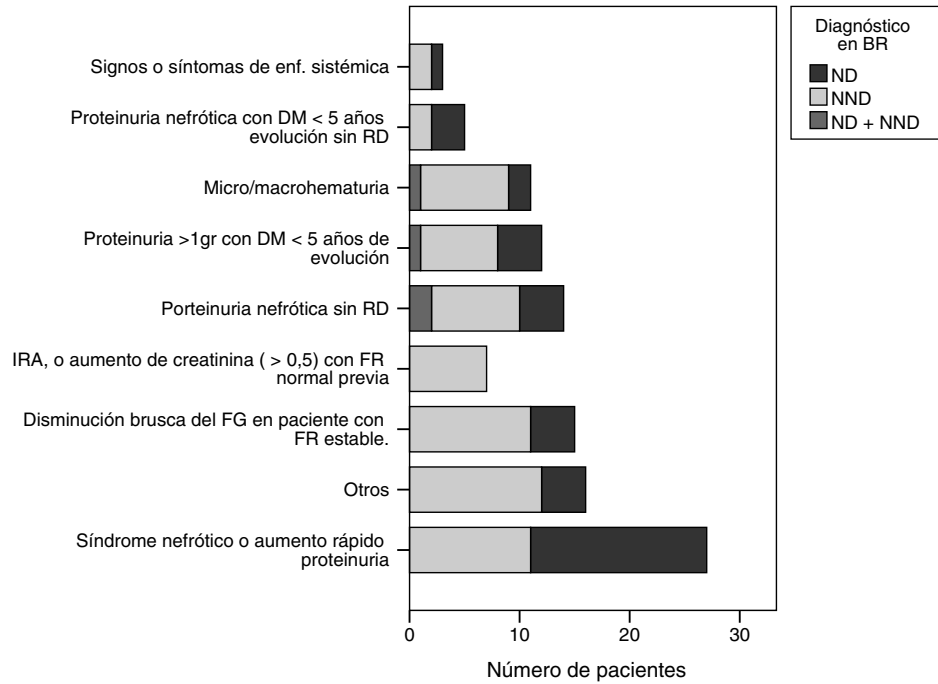


Figura 1 - Indicaciones de biopsia renal: distribución de los pacientes en número según motivo de biopsia renal y diagnóstico.

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

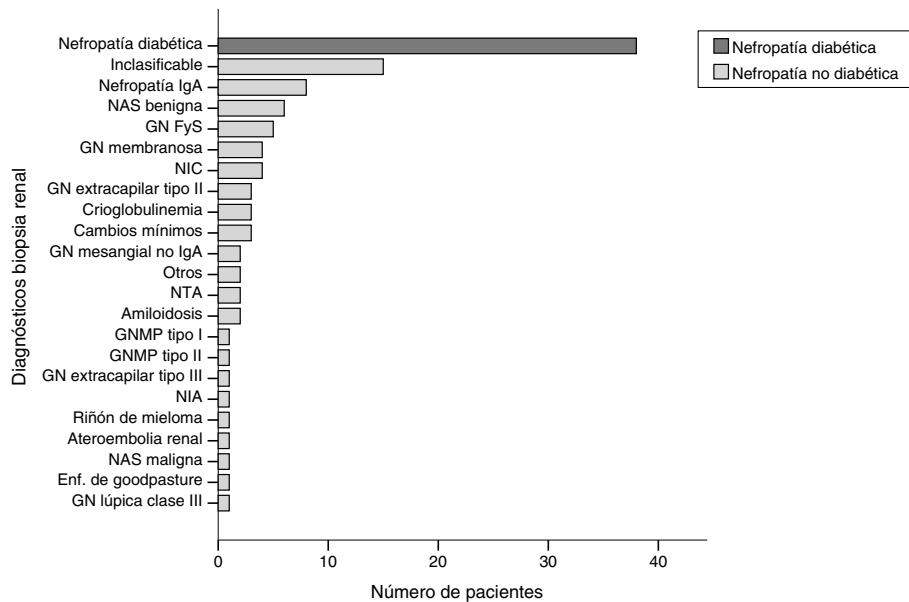


Figura 2 - Diagnósticos de biopsia renal: distribución del número de pacientes según diagnóstico en la biopsia renal. **FyS:** focal y segmentaria; **GN:** glomerulonefritis; **GNMP:** glomerulonefritis membranoproliferativa; **NAS:** nefroangioesclerosis; **NIA:** nefritis intersticial aguda; **NIC:** 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.

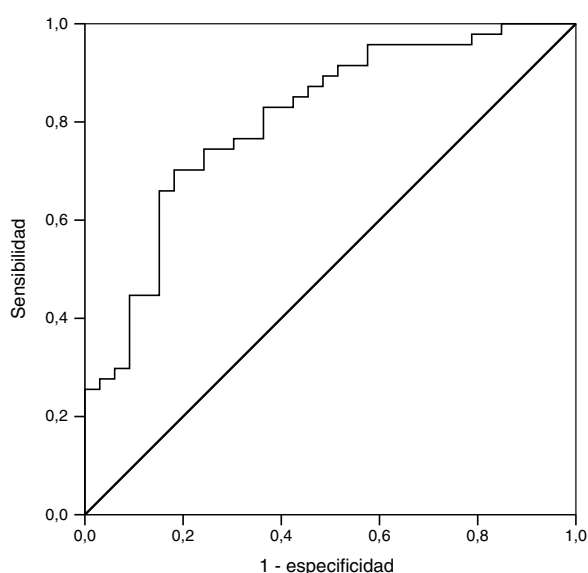


Figura 3 – Curva ROC: la capacidad de discriminación del modelo obtuvo una curva ROC con un área bajo la curva de 0,805 (IC 95%: 0,708-0,902).

(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.³ 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^{15,16}. 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 nefrítico¹⁷⁻¹⁹.

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^{10,11,18,20-22} y la nefritis intersticial^{7,17,19,23} (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 agudo³.

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^{3,6,7,10,11,17,18,24}, menores cifras de presión arterial¹⁷, la ausencia de retinopatía^{7,10,18,22,23}, mayor hemoglobina^{7,18}, menor hemoglobina glicosilada¹⁸, presencia de microhematuria^{9,10,17,18,22}, una mayor proteinuria²², menor nivel sérico de creatinina¹⁰, o el tratamiento con hipoglucemiantes orales^{11,24}. En otros estudios, por el contrario, se asociaron a NND la presencia de fracaso renal agudo²³ o una

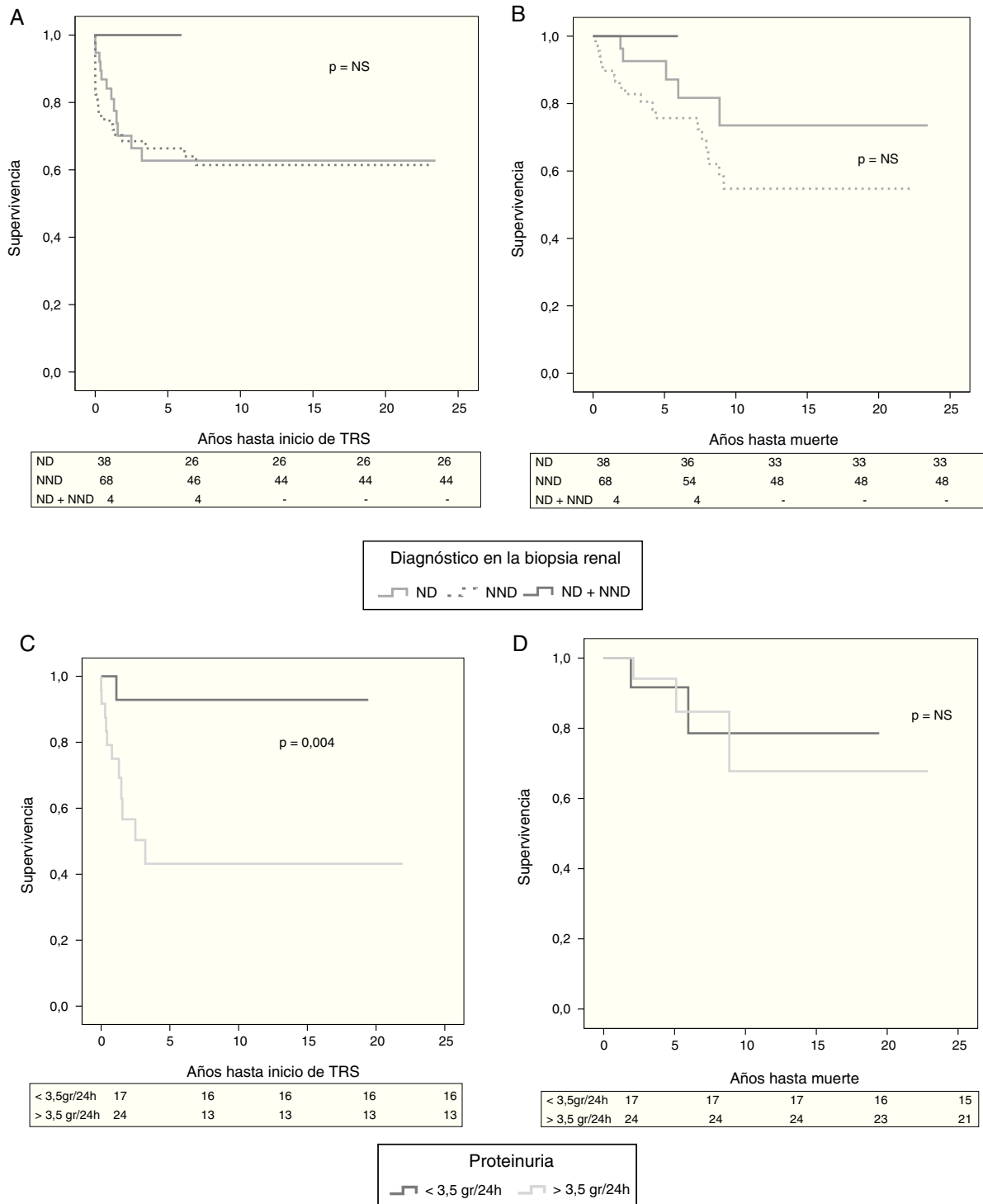


Figura 4 – Curvas de supervivencia renal y paciente en todo el grupo estudiado. Análisis mediante curvas de Kaplan-Meier de los diferentes grupos divididos según diagnósticos en la biopsia renal. A) De inicio de TRS. B) De mortalidad. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los 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. ⁹	1997	51	GNMP	Microhematuria	Proteinuria
Wong et al. ¹¹	2002	68	Nefropatía IgA	-	RD
Tone et al. ²⁴	2005	97	-	-	RD, duración de la DM
Chang et al. ⁷	2011	119	-	Nivel de Hb	RD, duración de DM
Bi et al. ²²	2011	220	Nefropatía IgA	Microhematuria, proteinuria	RD
Chong et al. ²³	2012	110	Nefritis intersticial	IRA	RD
Byun et al. ¹⁰	2013	110	Nefropatía IgA	-	RD, duración de DM, proteinuria, nivel de creatinina
Wilfred et al. ¹⁷	2013	93	Nefritis intersticial	Microhematuria	RD
Sharma et al. ³	2013	620	NTA	-	Duración de DM
Horvatic et al. ⁶	2014	80	NM	-	RD, insulina
Liu et al. ¹⁸	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^{9,10}. 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 NND²⁵.

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^{9,10,17,18,22}. 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^{7,10,11,26}. 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^{7,11} 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 ND¹⁰. 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 terminal¹. 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 emergentes²⁷.

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 glomeruloesclerosis difusa²⁸. 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 proteinuria¹². En este sentido en nuestro estudio, la lesión histológica más frecuente fue la expansión mesangial difusa. Además, observamos que los pacientes afectos 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 literatura¹².

Diversos trabajos han estudiado la diferencia en pronóstico renal según la clasificación de Taervert explicada anteriormente en pacientes afectos 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^{13,29}.

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/min³⁰. 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/m². No obstante, dicho aumento no se observó en pacientes con filtrado glomerular mayor a 60 ml/min/m². 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 afectos 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 urinarios³¹. 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 afectos 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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.