

Original

¿Cuándo realizar biopsia renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2? Modelo predictivo de enfermedad renal no diabética

Florencio García-Martín^{a,b,*}, Esther González Monte^a, Eduardo Hernández Martínez^a, Teresa Bada Boch^a, Norman E. Bustamante Jiménez^a y Manuel Praga Terente^{a,b}

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Departamento de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de abril de 2019

Aceptado el 16 de julio de 2019

On-line el 21 de noviembre de 2019

Palabras clave:

Diabetes mellitus

Biopsia renal

Nefropatía diabética

Enfermedad renal no diabética

Modelo predictivo

R E S U M E N

Introducción: La nefropatía diabética (ND) es una complicación frecuente de la diabetes mellitus (DM), y su diagnóstico suele ser clínico. Sin embargo, en numerosas ocasiones la enfermedad renal que presentan los pacientes diabéticos es debida a otras causas cuyo diagnóstico es histológico. El objetivo del estudio fue determinar los datos clínicos y analíticos predictores de ND y enfermedad renal no diabética (ERND), y elaborar un modelo predictivo (score) para confirmar o descartar ND.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal y retrospectivo de biopsias renales realizadas en pacientes diabéticos tipo 2 entre 2000 y 2018.

Resultados: Se incluyeron 207 pacientes diabéticos con una edad media de $64,5 \pm 10,6$ años; el 74% eran varones. La biopsia mostró ND en 126 (61%) y en 81 ERND (39%). La retinopatía diabética estaba presente en el 58% de los pacientes con ND y en el 6% del grupo con ERND ($p < 0,001$). Histología encontrada en la ERND: glomerulopatías primarias (52%), nefroangioesclerosis (16%), nefritis intersticial inmunoalérgica (15%) y vasculitis (8,5%). En el análisis multivariable, la retinopatía (OR 26,7; IC 95%: 6,8-104,5), la isquemia crónica de miembros inferiores (OR 4,37; IC 95%: 1,33-14,3), la insulino terapia (OR 3,05; IC 95%: 1,13-8,25), una evolución de la DM ≥ 10 años (OR 2,71; IC 95%: 1,1-6,62) y la proteinuria nefrótica (OR 2,91; IC 95%: 1,2-7,1) fueron predictores independientes de ND. La microhematuria, definida como ≥ 10 hematíes/campo (OR 0,032; IC 95%: 0,01-0,11) y el sobrepeso (OR 0,21; IC 95%: 0,08-0,55) lo fueron de ERND. Según el modelo predictivo resultante del estudio multivariable para ND, el rango de puntuación varió de -6 a 8 puntos. Todos los pacientes con un score > 3 era tenían ND, y el 94% de los casos con score ≤ 1 punto fueron ERND.

Conclusiones: La ERND es frecuente en pacientes con DM (39%). La etiología más frecuente son las glomerulonefritis primarias. La ausencia de retinopatía y la presencia de microhematuria son altamente sugestivas de ERND. La utilización de un sistema de puntuación facilita la indicación de biopsia renal en pacientes diabéticos.

© 2019 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: florenciogarcia@yahoo.es (F. García-Martín).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.07.005>

0211-6995/© 2019 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/>).

When to perform renal biopsy in patients with type 2 diabetes mellitus? Predictive model of non-diabetic renal disease

ABSTRACT

Keywords:

Diabetes mellitus
Renal biopsy
Diabetic nephropathy
Non-diabetic renal disease
Predictive model

Introduction: Diabetic nephropathy (DN) is one of the most frequent complications in patients with diabetes mellitus (DM) and its diagnosis is usually established on clinical grounds. However, kidney involvement in some diabetic patients can be due to other causes, and renal biopsy might be needed to exclude them. The aim of our study was to establish the clinical and analytical data that predict DN and non-diabetic renal disease (NDRD), and to develop a predictive model (score) to confirm or dismiss DN.

Material and methods: We conducted a transversal, observational and retrospective study, including renal biopsies performed in type 2 DM patients, between 2000 and 2018.

Results: Two hundred seven DM patients were included in our study. The mean age was 64.5 ± 10.6 years and 74% were male. DN was found in 126 (61%) of the biopsies and NDRD in 81 (39%). Diabetic retinopathy was presented in 58% of DN patients, but only in 6% of NDRD patients ($P < .001$). Patients with NDRD were diagnosed of primary glomerulopathies (52%), nephroangiosclerosis (16%), immunoallergic interstitial nephritis (15%) and vasculitis (8.5%). In the multivariate analysis, retinopathy (OR 26.7; 95% CI: 6.8-104.5), chronic ischaemia of lower limbs (OR 4.37; 95% CI: 1.33-14.3), insulin therapy (OR 3.05; 95% CI: 1.13-8.25), time course of DM ≥ 10 years (OR 2.71; 95% CI: 1.1-6.62) and nephrotic range proteinuria (OR 2.91; 95% CI: 1.2-7.1) were independent predictors for DN. Microhaematuria defined as ≥ 10 red blood cells per high-power field (OR 0.032; 95% CI: 0.01-0.11) and overweight (OR 0.21; 95% CI: 0.08-0.5) were independent predictors of NDRD. According to the predictive model based on the multivariate analysis, all patients with a score > 3 had DN and 94% of cases with a score ≤ 1 had NDRD (score ranked from -6 to 8 points).

Conclusions: NDRD is common in DM patients (39%), being primary glomerulonephritis the most frequent ethology. The absence of retinopathy and the presence of microhematuria are highly suggestive of NDRD. The use of our predictive model could facilitate the indication of performing a renal biopsy in DM patients.

© 2019 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) supone un importante problema sanitario a nivel mundial, por su elevada prevalencia y por el incremento que está experimentado en los últimos años. A nivel mundial se estima que en 2012 alrededor de 347 millones de personas eran diabéticas, en 2015 la cifra aumentó a 415 millones y se estima que en 2040 se alcancen los 642 millones^{1,2}.

La afectación renal secundaria a la DM es la causa más frecuente de enfermedad renal crónica en los pacientes que inician tratamiento sustitutivo³. Alrededor de un 30-40% de los pacientes con DM tipo 2 (DM2) a los 10 años de evolución presentan afectación renal. Tervaert et al.⁴ clasifican la nefropatía diabética (ND) en cinco estadios evolutivos, en base a la afectación de la membrana basal, la proliferación mesangial, la esclerosis nodular o la glomerulosclerosis avanzada. El diagnóstico de la ND es principalmente clínico, en base a la duración de la diabetes, la presencia de neuropatía, de retinopatía o de otras complicaciones, así como la aparición de una proteinuria lenta y progresiva⁵, aunque cada vez con más frecuencia se describe un curso atípico de la ND en pacientes

sin proteinuria significativa y con un progresivo deterioro de la función renal⁶.

No obstante, los pacientes diabéticos pueden desarrollar otro tipo de afectación renal no atribuible a la diabetes, conocida como enfermedad renal no diabética (ERND)⁷. La prevalencia de la ERND varía entre el 6,5% y el 94% según un reciente metaanálisis⁸. Entre las causas más frecuentes de ERND se encuentran la nefropatía IgA y la glomerulonefritis membranosa^{8,9}. Es importante detectar la presencia de ERND en los pacientes diabéticos, ya que generalmente conlleva un mejor pronóstico, en muchos casos tiene tratamiento y es potencialmente reversible⁹⁻¹¹.

Hasta ahora se han descrito ciertos factores clínicos predictores de ERND, como la proteinuria severa de rápida instauración, la ausencia de retinopatía, una corta duración de la diabetes, la presencia de hematuria y el deterioro agudo de la función renal^{12,13}. Sin embargo, la variabilidad del curso clínico y la enfermedad cardiovascular asociada a la diabetes hacen difícil diferenciar entre ND y ERND. Está aceptado que la microhematuria es un hallazgo infrecuente en la ND, y que su presencia sugiere una ERND; por ello la American Diabetes Association considera que la microhematuria es un criterio para la indicación de biopsia renal en pacientes con DM¹⁴. No

existe consenso respecto a cuáles son las indicaciones de biopsia en pacientes con DM^{10,15,16}, ya que su principal finalidad sería detectar los casos de ERND^{10,12,13,15-17}, pero es una técnica invasiva y tiene ciertos riesgos (hematuria, hematoma perirrenal o embolización arterial)^{15,18}.

El objetivo de este estudio fue analizar los factores de riesgo asociados a nefropatía diabética en pacientes con DM2 y elaborar un modelo predictivo mediante la creación de una escala de puntuación con el fin de facilitar al clínico la decisión de realizar o no biopsia renal en dichos pacientes.

Material y métodos

Estudio observacional, transversal y retrospectivo de pacientes diagnosticados de DM2¹⁹ a los que se les realizó una biopsia renal (BR) en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid entre enero de 2000 y diciembre de 2018. En este período se realizaron 2.205 biopsias en riñones nativos, y en 207 casos correspondían a pacientes diabéticos (9,4%). A los pacientes se les solicitó el consentimiento informado por escrito para la realización de la biopsia, según protocolo del servicio.

La indicación de BR en pacientes diabéticos se establece en los siguientes supuestos: deterioro agudo de la función renal (incremento $>0,3$ mg/dl de la creatinina basal en un período inferior a 3 meses); aumento agudo de la proteinuria (incremento $>0,5$ g/24 h de la proteinuria basal en los últimos 3 meses); proteinuria nefrótica (proteinuria $\geq 3,5$ g/24 h); síndrome nefrótico (proteinuria nefrótica acompañada de edemas, hipoalbuminemia y dislipemia); enfermedad renal a estudio (insuficiencia renal crónica a estudio sin causa aparente), y microhematuria (≥ 10 hematíes/campo).

Las BR fueron procesadas para estudio mediante microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Las muestras fueron valoradas de forma independiente por dos anatomopatólogos. Se diagnosticó ND a los pacientes atendiendo a la clasificación propuesta por Tervaert et al.⁴ según la afectación sea el engrosamiento de la membrana basal (clase I), la proliferación mesangial leve (clase IIa) o severa (clase IIb), la esclerosis nodular (clase III) o la glomerulosclerosis avanzada (clase IV). La ERND se diagnosticó en base a criterios patológicos clásicos según los resultados de microscopía óptica, electrónica e inmunofluorescencia. Cuando coexistían lesiones de nefroangiosclerosis y de diabetes se incluyeron como ND. Solamente en un paciente se objetivaron lesiones de ND y nefritis tubulointersticial aguda, que se incluyó en el grupo de ERND.

Los factores de riesgo analizados fueron los siguientes: edad, sexo, tiempo de evolución y tipo de tratamiento de la diabetes, enfermedad vascular (cardíaca, cerebral y de miembros inferiores), retinopatía diabética, hipertensión arterial (HTA), sobrepeso, función renal y sedimento urinario.

El diagnóstico de isquemia crónica de miembros inferiores (ICMMII) se estableció de acuerdo con la clínica de claudicación intermitente de > 2 semanas, junto con exploración física compatible y demostración objetiva mediante prueba de imagen (ecografía doppler, angiografía). Se revisaron los antecedentes de enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio o revascularización coronaria) y de accidente cerebrovascular agudo (diagnóstico clínico o con prueba de imagen). Consideramos

como enfermedad cardiovascular la presencia de uno o más antecedentes (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y/o ICMMII).

La retinopatía diabética (RD) se diagnosticó según criterios de consenso²⁰ mediante la valoración del fondo de ojo por oftalmólogos expertos, y se incluyeron tanto las formas no proliferativas como las proliferativas. Se consideró HTA cuando la presión arterial sistólica era ≥ 140 mmHg o la presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, o recibían tratamiento antihipertensivo. Como medida antropométrica utilizando el índice de masa corporal (IMC), consideramos como sobrepeso a los pacientes que tenían un $IMC \geq 27$ kg/m² (sobrepeso grado 2) según criterios de la Sociedad Española de Endocrinología, Diabetes y Obesidad (SEEDO)²¹.

Otras variables evaluadas en el momento de la realización de la BR fueron: la creatinina y el filtrado glomerular (FG), que se estimó según la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)²², la proteinuria en orina de 24 h, el sedimento urinario y la cuantificación de la microhematuria. Para el estudio de los factores de riesgo se consideró como microhematuria la presencia de ≥ 10 hematíes/campo.

Análisis estadístico

Las variables continuas de distribución normal se presentan en forma de media y desviación estándar, y como mediana (percentil 25-75) las que no cumplen dicha característica.

En el análisis de la asociación con el tipo de nefropatía todas las variables estudiadas se introdujeron como categóricas, incluidas las continuas: la edad (mayor o menor de 65 años, correspondiente a la mediana) y el tiempo de evolución de la diabetes (mayor o menor de 10 años). En la valoración de dicha asociación se utilizó el test de la chi cuadrado.

Las variables cuya p fue menor o igual a 0,25 en el análisis univariado se incluyeron en un análisis de regresión logística binaria. La variable dependiente fue presentar nefropatía diabética frente a no diabética. Se consideró la retinopatía como variable principal. Antes de descartar cualquiera de los factores de riesgo se valoró la confusión y la interacción de los mismos con la variable principal.

La calibración del modelo final se hizo aplicando el test de bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow. La discriminación del mismo se analizó con la curva *receiver operator curve* (ROC) de las probabilidades predichas por dicho modelo.

Para la creación del score de puntos se utilizaron los coeficientes de regresión del modelo final, asignando a cada variable una puntuación proporcional a los mismos que se redondeó al valor entero o decimal (0,5) más próximo según Sullivan et al.²³. La concordancia entre la probabilidad de ND calculada por el modelo de regresión logística y la calculada por el sistema de puntos fue analizada mediante el índice kappa.

El análisis estadístico se realizó usando el programa informático SPSS (IBM SPSS® Statistics20).

Resultados

Se han incluido un total de 207 pacientes con DM2 biopsiados durante el período del estudio. De ellos, 154 eran de sexo

Tabla 1 – Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con diabetes mellitus (DM) biopsiados

	Pacientes con DM biopsiados (n = 207)	Mínimo-máximo
Edad años, media ± DE	64,5 ± 10,6	42-87
Sexo masculino	154 (74,4%)	
Duración DM años, mediana (p ₂₅ -p ₇₅)	10 (6-14)	1-34
Evolución de la diabetes ≥ 10 años	110 (53,1%)	
Retinopatía	79 (38,2%)	
Insulinoterapia	69 (33,3%)	
IMC en kg/m ² , media ± DE	29,1 ± 5,6	19-54
Sobrepeso gado II	129 (62,3%)	
Hipertensión arterial	183 (88,4%)	
Enfermedad cardiovascular	76 (36,7%)	
Accidente cerebrovascular agudo	23 (11,1%)	
Enfermedad coronaria	37 (18%)	
Isquemia crónica en MMII	41 (19,8%)	
Creatinina sérica mg/dl, mediana (p ₂₅ -p ₇₅)	2,3 (1,6-3,5)	0,7-11,3
FG ml/min/1,73 m ² , mediana (p ₂₅ -p ₇₅)	29 (17,4-45)	4,2-99,5
Proteinuria en g/24 h, mediana (p ₂₅ -p ₇₅)	3,8 (1-6,1)	0-20
Proteinuria nefrótica	111 (53,6%)	
Microhematuria (≥ 10 hematíes/campo)	55 (26,6%)	
Deterioro agudo de función renal	112 (54,1%)	
Incremento agudo de proteinuria	87 (42%)	
Síndrome nefrótico	55 (26,6%)	
Enfermedad renal a estudio	38 (18,4%)	
Nefropatía diabética en biopsia	126 (60,9%)	

DE: desviación estándar; FG: filtrado glomerular según CKD-EPI; IMC: índice de masa corporal; MMII: miembros inferiores.

masculino (74%). La edad era de 64,5 ± 10,6 años (rango 42-87 años). La duración media de la diabetes fue de 10 años, con un rango entre 1-34 años. En el estudio histológico se objetivó ND en 126 pacientes (61%); la clase III fue la más frecuente (40,5%), seguida de la clase IIb (39,5%), con menor frecuencia la clase IV (16,8%) y la clase IIa (3,2%). Los principales hallazgos clínicos y analíticos se resumen en la [tabla 1](#).

Cuando analizamos las lesiones renales distintas a la afectación renal por la diabetes de los 81 pacientes (39%), el hallazgo histológico más frecuente fueron las glomerulopatías primarias (52%), seguido de la nefroangioesclerosis hipertensiva (16%) y de la nefritis intersticial inmunoalérgica aguda (15%). La nefropatía IgA fue la glomerulonefritis primaria más frecuente en nuestra serie (17/42), seguida de la membrano-proliferativa (9/42) ([tabla 2](#)).

Solamente 8 pacientes (5 del grupo de ND y 3 del ERND) presentaron complicaciones tras la BR, caracterizadas por

Tabla 2 – Hallazgos histológicos en pacientes diabéticos que presentaban enfermedad renal no diabética (ERND)

	ERND (n = 81)
Glomerulopatías	42 (52%)
Nefropatía IgA	17
Membranoproliferativa	9
Hialinosis segmentaria y focal	8
Nefropatía membranosa	6
Cambios mínimos	2
Nefroangioesclerosis	13 (16%)
Nefritis intersticial aguda	12 (15%)
Vasculitis	7 (8,5%)
Otras	7 (8,5%)

hematoma perirrenal, con anemización y necesidad de transfusión.

Cuando comparamos los pacientes con ND o ERND encontramos diferencias significativas entre los grupos en el análisis univariante. En el grupo ND predominaba el sexo masculino, el tiempo de evolución de la diabetes era mayor, así como la necesidad de tratamiento con insulina y la presencia de retinopatía diabética (la forma proliferativa la presentaron 15/126 pacientes con ND y ninguno con ERND). La RD se objetivó con mayor frecuencia en pacientes con esclerosis nodular y glomerulosclerosis global (clases III y IV) que en pacientes con ND con proliferación mesangial leve o severa (67% vs 33%, p = 0,007).

La enfermedad cardiovascular fue más frecuente en pacientes con ND, a expensas de la ICMMII, ya que no hubo diferencias entre la presencia de accidente cerebrovascular agudo y enfermedad coronaria. A nivel analítico, los pacientes con ND presentaban con mayor frecuencia proteinuria de rango nefrótico, aunque la presencia de síndrome nefrótico fue similar entre los grupos. Los pacientes con ERND tenían una edad media más elevada, con mayor frecuencia presentaban sobrepeso y fue significativa la microhematuria en el momento de la biopsia ([tabla 3](#)).

En el análisis multivariante se identificaron siete predictores independientes de nefropatía diabética ([tabla 4](#)), cinco positivos y dos negativos: presencia de retinopatía diabética, insulinoterapia, tiempo de evolución de la diabetes ≥ 10 años, ICMMII, proteinuria nefrótica, sobrepeso y microhematuria (≥ 10 hematíes/campo en el sedimento).

En el sistema de score de puntos para presentar ND, calculado según los coeficientes del modelo logístico de riesgo ND, el rango de puntuación fue desde -5 a +8 ([tabla 5](#)). En la [figura 1](#) se representa la probabilidad de presentar ND según los resultados de la logística y el valor obtenido por el sistema de puntos.

La comparación entre la probabilidad de presentar ND calculada por la función logística y por el sistema de puntos (score) mostró una alta concordancia (índice kappa de 0,944, p < 0,0001). Por otra parte, las curvas ROC de dichas probabilidades mostraron un área bajo la curva de 0,92 en ambos casos, lo que indica que se ajusta bien ([fig. 2](#)).

Cuando analizamos la distribución de puntuaciones y el tipo de nefropatía observamos que, con < -0,5 puntos solamente 3 pacientes tenían ND, en el intervalo de 1,5 a 3 puntos encontramos 4 pacientes con ERND, y con un score > 3 puntos todos los pacientes presentaban ND. En el intervalo entre -0,5

Tabla 3 – Análisis univariado de los factores de riesgo en pacientes con nefropatía diabética (ND) o enfermedad renal no diabética (ERND)

	ND (n = 126)	ERND (n = 81)	Odds ratio cruda (IC 95%)	χ^2
Edad > 65 años	52 (32,5%)	48 (59%)	0,951 (0,925-0,979)	0,011
Sexo masculino	100 (79,4%)	54 (66,7%)	1,923 (1,022-3,618)	0,041
Evolución DM \geq 10 años	82 (65,1%)	28 (34,6%)	3,528 (1,963-6,341)	0,000
Retinopatía	73 (58%)	6 (6,2%)	17,217 (6,974-42,50)	0,000
Insulinoterapia	55 (43,7)	14 (17,3%)	3,707 (1,887-7,281)	0,000
Hipertensión arterial	114 (89%)	69 (86,3%)	1,514 (0,634-3,619)	0,348
Sobrepeso grado II	66 (52,4%)	63 (77,8%)	0,314 (0,167-0,590)	0,000
Enfermedad cardiovascular	54 (43,2%)	22 (27,5%)	2,005 (1,095-3,672)	0,023
Enfermedad coronaria	24 (19,2%)	13 (16,5%)	1,206 (0,574-2,536)	0,620
Isquemia crónica MMII	31 (25,2%)	10 (12,7%)	2,325 (1,068-5,062)	0,031
ACVA	13 (10,7%)	10 (12,7%)	0,823 (0,342-1,980)	0,663
Proteinuria nefrótica	78 (61,9%)	33 (40,7%)	2,364 (1,336-4,183)	0,003
Síndrome nefrótico	37 (29,4%)	18 (29,4%)	1,455 (0,76-2,785)	0,256
Microhematuria (\geq 10 hematíes/campo)	12 (9,5%)	43 (53,1%)	0,093 (0,044-0,195)	0,000
Incremento de la proteinuria	64 (50,8%)	23 (28,4%)	2,603 (1,434-4,724)	0,001
Deterioro de la función renal	71 (56,8%)	41 (50,6%)	1,283 (0,732-2,248)	0,384
Insuficiencia renal a estudio	18 (14,3%)	20 (24,7%)	0,508 (0,250-1,034)	0,059

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; DM: diabetes mellitus; MMII: miembros inferiores.

Tabla 4 – Análisis de regresión logística multivariante para los pacientes con nefropatía diabética vs enfermedad renal no diabética

	Odds ratio ajustada	IC 95%	p
Retinopatía diabética	26,68	6,81-104,51	0,000
Isquemia crónica en miembros inferiores	4,37	1,33-14,28	0,010
Proteinuria nefrótica	2,91	1,20-7,09	0,016
Insulinoterapia	3,05	1,13-8,25	0,024
Evolución diabetes \geq 10 años	2,71	1,10-6,62	0,027
Sobrepeso grado II	0,21	0,08-0,55	0,001
Microhematuria (\geq 10 hematíes/campo)	0,032	0,009-0,114	0,000

Tabla 5 – Score de puntos según factor de riesgo para nefropatía diabética

Factor de riesgo		Añadir puntuación
Retinopatía diabética	No	0
	Sí	3,5
Isquemia crónica en miembros inferiores	No	0
	Sí	1,5
Insulinoterapia	No	0
	Sí	1
Proteinuria nefrótica (\geq 3,5 g/d)	No	0
	Sí	1
Evolución diabetes \geq 10 años	No	0
	Sí	1
Sobrepeso grado II (IMC \geq 27 kg/m ²)	No	0
	Sí	-1,5
Hematuria \geq 10 hematíes/campo	No	0
	Sí	-3,5

a 1,5 puntos se distribuyen por igual los pacientes con ND o con ERND (fig. 3).

Discusión

La prevalencia de ERND descrita en la literatura es muy variable, desde el 6,5% al 94%⁸ incluidas las formas mixtas; cuando se analizan los casos de ERND sin lesiones diabéticas suponen

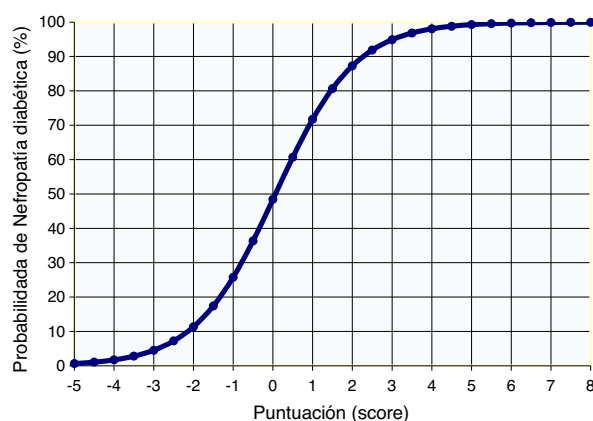


Figura 1 – Representación gráfica entre la probabilidad de nefropatía diabética obtenida según logística y el valor del sistema de puntuación.

entre el 13 y el 83%¹⁵. En nuestro estudio encontramos que un 39% de los pacientes con DM biopsiados presentaban ERND aislada. Estos resultados son similares a los encontrados en series en las que biopsian un elevado número de pacientes^{9,11,12,17,24-27}, cuya prevalencia está entre el 36 y el 54%; esta gran variabilidad depende de los diferentes criterios

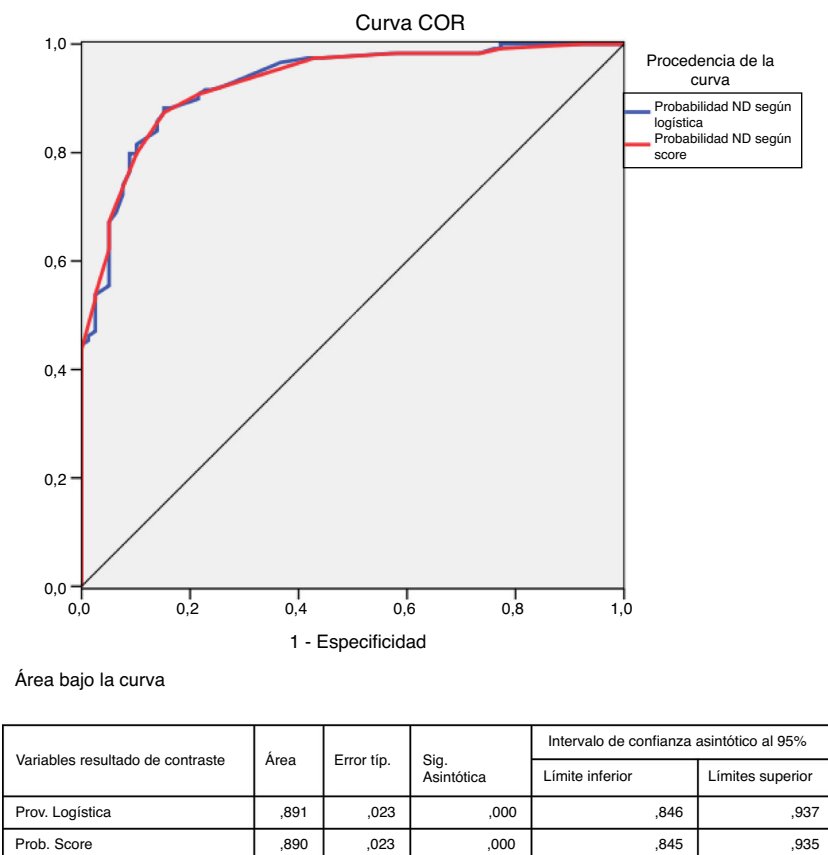


Figura 2 – Análisis con curva receiver operator curve (COR) para la probabilidad de nefropatía diabética (ND) según logística y según el score de puntos.

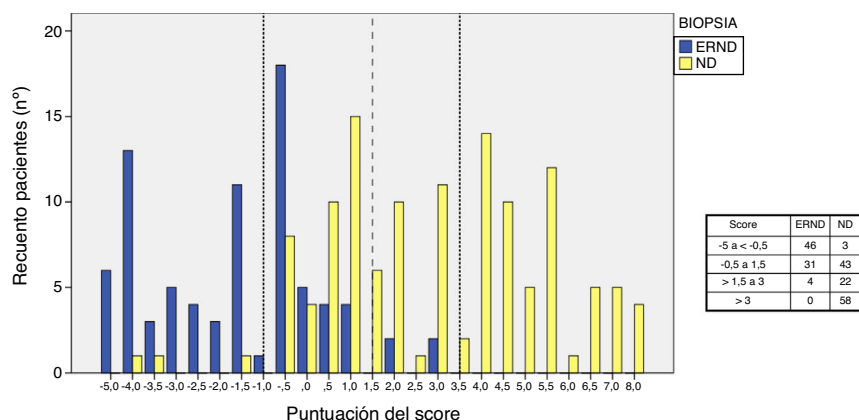


Figura 3 – Número de pacientes con nefropatía diabética (ND) y enfermedad renal no diabética (ERND) según puntuación del score.

usados para la BR y de las características de las poblaciones estudiadas.

Dentro de las lesiones distintas de la ND, la glomerulopatía más frecuente en nuestro estudio fue la nefropatía por depósitos de IgA (21%), seguida de la glomerulonefritis membranoproliferativa (11%) y la hialinosis segmentaria y focal (10%). La nefropatía IgA se describe en la literatura con una frecuencia variable en torno al 15%^{8,28}, aumentando hasta el 43,5% en población asiática^{8,29}. La nefropatía membranosa supone entre el 11 y el 23% de los casos de ERND^{16,25,29,30}, y

la hialinosis segmentaria y focal se estima alrededor del 10-19%^{8,12,25,31}. La nefritis intersticial inmunoalérgica se encontró en el 15% de nuestros pacientes, similar a la referida en otros estudios donde la prevalencia media se estimó en el 23%^{12,24,25,29,31,32}.

Cuando comparamos los pacientes con ND con los diabéticos con ERND encontramos que el sexo masculino se asociaba a incremento del riesgo de ND, aunque esta diferencia no la encontramos en el estudio multivariante. El sexo no se describe como un factor de riesgo; únicamente Wilfred et al.³²

refieren que el sexo femenino se asocia a mayor riesgo de ERND.

El tiempo de evolución de la diabetes fue mayor en los pacientes con ND, al igual que en la mayoría de las series que lo analizan^{8,11,12,28,30,32-34}, y es considerado como un factor de riesgo independiente para la presentación de ND en el metaanálisis de Liang et al.¹³. En nuestra serie un tiempo de evolución de la diabetes ≥ 10 años fue un factor independiente de ND. También encontramos que la insulinoterapia se asoció de forma independiente con la ND, de forma similar a la descrita en otros estudios^{6,30,35}. Para Horvatic et al.³³, la ausencia de tratamiento con insulina es un fuerte predictor de ERND.

Los pacientes con ERND presentaron con mayor frecuencia sobrepeso, y en el análisis multivariante encontramos que un IMC ≥ 27 kg/m² era un factor independiente de ERND. En los trabajos que analizan este aspecto se objetiva que la obesidad y un IMC más elevado se encuentran en la ERND^{13,34}, o bien no encuentran diferencias entre los grupos^{6,11,28,30,35}. No hallamos una explicación que justifique por qué el sobrepeso se asocia con mayor frecuencia a diabéticos que presentan una afectación renal distinta de la ND.

La retinopatía estaba presente en el 58% de los pacientes con ND. En el análisis multivariante encontramos que la retinopatía diabética es el factor que se asocia con mayor significación a la ND. Resultados similares se describen en la mayoría de los estudios en los que la ND ha sido diagnosticada mediante BR^{12,18,25,32-36}. Estos hallazgos son comunicados por Liang et al.¹³ en el metaanálisis realizado sobre 2.322 pacientes diabéticos biopsiados, en los cuales la retinopatía era el factor de riesgo independiente con mayor significación para presentar ND. He et al.³⁷ observan resultados similares en su metaanálisis, y encuentran que si la retinopatía es proliferativa, es un indicador altamente específico de ND. Estos resultados apoyan la idea de que la ausencia de retinopatía predice con elevada frecuencia una ERND en pacientes diabéticos^{16,35,36,38}, llegando a considerarla como una posible indicación de BR³. La RD se objetiva con mayor frecuencia en las formas más severas de ND y es un factor independiente de progresión³⁹, de forma similar a nuestro estudio, donde encontramos que la RD se asociaba significativamente con las ND de clase III y IV.

A pesar de la elevada asociación entre retinopatía y ND, el 42% de los pacientes del grupo ND no presentaban retinopatía y el 6% de los pacientes del grupo con ERND la presentaban. Esta prevalencia es similar a la descrita en la revisión de Prakash et al.⁷, en la que concluyen que un 20-40% de pacientes con ND biopsiada no tienen retinopatía. Por tanto, la ausencia de retinopatía no excluye lesiones histológicas de diabetes, y consideramos que la presencia o no de retinopatía no evita la realización de BR^{7,9,16}.

La asociación entre enfermedad cardiovascular y presencia de ND ha sido muy poco estudiada. En nuestra serie encontramos una mayor prevalencia en pacientes con ND, al igual que Liu et al.³⁴. Sin embargo, fue la ICMMII la que se asoció de forma independiente con la presencia de ND.

En nuestro estudio, la presencia de proteinuria en rango nefrótico fue más elevada de forma significativa en la ND respecto de los pacientes con ERND, diferencia que también encontramos en el análisis multivariante. Existe mucha disparidad en la literatura en cuanto al valor de la proteinuria

como predictor de ND o ERND. La mayoría de los estudios que lo analizan han encontrado asociación entre una proteinuria nefrótica y un mayor riesgo de ND en comparación con ERND^{27,28,38,40,41}, aunque en el metaanálisis de Liang et al.¹³, como en otras series que lo analizan^{24,26,32,33,36}, la cuantía de la proteinuria no permitió diferenciar ND de ERND. Por el contrario, Bi et al.²⁶ encontraron que una mayor cuantía de la proteinuria se asocia con ERND.

En nuestra serie, la microhematuria fue el principal factor independiente para ERND: se objetivó en el 9,5% de los pacientes con ND y en el 53% de los casos con ERND. En el metaanálisis de Fiorentino et al.⁸, que incluye 48 estudios de biopsia en DM, en 25 de ellos analizan la prevalencia de microhematuria, y varía entre el 6 y el 78%. De forma similar, Jiang et al.⁴², en un reciente metaanálisis, encuentran microhematuria entre el 23-76% de los pacientes con ERND. En ambos metaanálisis^{8,42} la definición de microhematuria es muy variable, desde 2 a 20 hematíes/campo, o la simple presencia de hematuria en la tira reactiva, lo que explica esta gran dispersión.

Los pacientes diabéticos con ND diabética aislada pueden presentar microhematuria de origen glomerular. Cuando analizamos las series que estudian la hematuria y que incluyen más de 50 pacientes biopsiados^{9,12,24-27,30,34,36,38,40,41,43-46}, la presencia de microhematuria en ND se sitúa entre el 5 y el 75%, y esta variación se relaciona con la estimación de la hematuria (≥ 3 o > 10 hematíes/campo) (tabla 6). Okada et al.⁴⁷ analizan 84 nefropatías diabéticas puras biopsiadas, y encuentran microhematuria en el 43% de los casos, aunque solamente el 10% tienen en el sedimento > 10 hematíes/campo. En otros estudios varía entre el 3,3%⁴⁰ y el 14,7%³⁴, cuando consideran microhematuria como > 15 hematíes/campo. Esta presencia de hematíes de origen glomerular en la ND es debida a alteraciones en la membrana basal glomerular o a microaneurismas que pueden romperse⁴⁸. También parece estar asociada a la presencia de mayor grado de esclerosis glomerular y a marcadores de DM de larga evolución³⁵.

Sin embargo, la presencia de microhematuria en un paciente diabético sugiere ERND, y es una de las indicaciones más frecuentes de BR^{8,16}. El aspecto fundamental es cómo definir la microhematuria para que esta sea un factor predictivo de nefropatía no diabética, y que valor considerar como diferenciador. En nuestra serie encontramos que a partir de 10 hematíes/campo la microhematuria era discriminativa y tenía un valor predictivo independiente de ERND. La presencia de dismorfias en $> 80\%$ es mejor predictor de ERND que la cuantía de la microhematuria⁴⁷. Cuando analizamos las series (tabla 6) observamos que valores > 10 hematíes/campo es factor independiente predictor de ERND con OR entre 2,66 y 4,45^{34,38,40,41,44}, con una potencia similar a lo que la retinopatía diabética y la duración de la diabetes lo son para ND^{12,13,31,43}.

En nuestro modelo predictivo (score por puntuación) encontramos que el factor de mayor peso para ND era la presencia de RD, seguida de la ICMMII. Como predictores de ERND la presencia de microhematuria era el factor más importante, seguida del sobrepeso. La mayoría de los scores inferiores a $-0,5$ puntos tienen ERND. Existe una zona «gris» entre $-0,5$ y 3 puntos, y dentro de este intervalo podemos considerar una zona entre $-0,5$ y 1 puntos en la que la mayoría son ERND y

Tabla 6 – Estudios de prevalencia de microhematuria en pacientes con nefropatía diabética y enfermedad renal no diabética

Autor	Año	Nefropatía diabética		Enfermedad renal no diabética		Definición hematuria	Significación
		n	Hematuria, n (%)	n	Hematuria, n (%)		
Mak et al. ⁴⁰	1997	34	10 (29%)	17	10 (59%)	> 10 H/campo	p < 0,005
Tone et al. ⁴³	2005	35	11 (31%)	46	25 (54%)	> 10 H/campo	ns
Pham et al. ²⁵	2007	64	48 (75%)	124	98 (79%)	≥ 2 H/campo	ns
Zhou et al. ⁴¹	2008	60	10 (10,7%)	50	34 (68%)	> 10 H/campo	OR 4,45 (p < 0,002)
Akimoto et al. ⁴⁴	2008	34	14 (41,2%)	16	12 (75%)	> 10 H/campo	p < 0,05
Chang et al. ²⁴	2011	43	24 (56%)	64	31 (48%)	≥ 3 H/campo 3	ns
Bi et al. ²⁶	2011	120	20 (16,7%)	100	68 (68%)	≥ 3 H/campo	p < 0,05
Oh et al. ⁴⁶	2011	50	37 (75)	65	51 (78%)	> 5 H/campo	ns
Chong et al. ³⁶	2012	69	28 (40,6%)	21	16 (76%)	No definido	p = 0,002
Sharma et al. ¹²	2013	227	63 (27,8%)	220	74 (33,6%)	> 5 H/campo	ns
Liu et al. ³⁴	2014	93	9 (8,4%)	107	23 (21,5%)	> 10 H/campo	OR 2,664 (p < 0,004)
Dong et al. ³⁸	2016	61	4 (6,6%)	137	23 (17%)	> 10 H/campo	OR 3,64 (p = 0,034)
Liu et al. ³⁰	2016	68	21 (30,9%)	175	61 (35%)	> 10 H/campo	ns
Bermejo et al. ²⁷	2016	38	9 (24%)	68	32 (47%)	No definido	p < 0,05
Mami et al. ⁴⁵	2017	18	1 (5%)	33	12 (36%)	>3 H/campo	OR 7,20 (p < 0,036)
Liu et al. ⁹	2018	717	98 (13,6%)	788	161 (20,5%)	No definido	p < 0,05
García-Martín et al.	2019	126	10 (9,5%)	81	40 (53%)	≥ 10 H/campo	OR 31,25 (p < 0,0001)

H/campo: hematíes por campo; ns: no significativo.

otra que va de 1 hasta 3 puntos en la que predomina la ND, pero no podemos excluir por completo la ERND. Por tanto, creemos que la biopsia estaría indicada en scores ≤ 1, y debe individualizarse cuando el score se sitúa entre 1-3 puntos. No estaría indicada la BR cuando la puntuación sea superior a 3 (fig. 3).

Aunque la BR es un procedimiento invasivo, observamos una baja tasa de complicaciones (3,8%), en ningún caso severas, similar a la descrita en otras series¹⁶. Nuestro estudio tiene las limitaciones inherentes a cualquier estudio retrospectivo. Además, al ser un estudio basado en biopsias, tiene la subjetividad de los estudios histopatológicos. Por otro lado, existe sesgo de selección, ya que las biopsias solo se han realizado en los pacientes diabéticos con alta sospecha de ERND y la presencia de microhematuria era una de las indicaciones, por lo cual nuestros resultados podrían estar sobreestimando la verdadera prevalencia de ERND en la población diabética. Sin embargo, cuando analizamos otros estudios (tabla 6), nuestra serie es la tercera en número de pacientes con ND en la biopsia, por lo que creemos que nuestros criterios para indicar la BR no pueden considerarse restrictivos.

En resumen, la ERND aislada se objetiva con frecuencia en pacientes diabéticos, y son las enfermedades glomerulares su causa más frecuente. En la DM, la presencia de retinopatía es altamente sugestiva de ND, y la microhematuria, considerada como ≥ 10 hematíes/campo, es el factor independiente de mayor peso en la ERND en pacientes diabéticos. El modelo predictivo propuesto, basado en los datos del estudio multivariante, discrimina la presencia de ERND y ha de considerarse a la hora de realizar BR en pacientes diabéticos, aunque la decisión final siempre debe ser individualizada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1: S67-74.
- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50.
- Bailey RA, Wang Y, Zhu V, Rupnow MFT. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: An updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes*. 2014;7, <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-415>.
- Tervaert 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.
- Oi C, Mao X, Zhang Z, Wa H. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2017;(Article ID 8637138):7, <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8637138>.
- 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;32:1497-502.
- Prakash J, Gupta T, Prakash S, Bhushan P, Usha, Sivasakar M, et al. Non-diabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus: Study of renal-retinal relationship. *Indian J Nephrol*. 2015;25:222-8.
- 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;32:97-110.
- 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. *Peer J*. 2018;6:e4522, <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.4522>. eCollection 2018.

10. Espinel E, Agraz I, Ibernon M, Ramos N, Fort J, Serón D. Renal biopsy in type 2 diabetic patients. *J Clin Med*. 2015;4:998–1004.
11. Tan J, Zwi LI, Collins JF, Marshall MR, Cundy T. Presentation, pathology and prognosis of renal disease in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5:e000412, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000412>. eCollection 2017.
12. Sharma S, Bomback A, Radhakrishnan J, Herlitz L, Stokes M, Markowitz G, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1718–24.
13. Liang S, Xue-Guang Z, Guang-Yan C, Han-Yu Z, Jian-Hui Z, Jie W, 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, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0064184>.
14. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2005. *Diabetes Care*. 2005;28 Suppl 1:S1–79.
15. González Suárez ML, Thomas DB, Barisoni L, Fornoni A. Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy? *World J Diabetes*. 2013;4:245–55.
16. Bermejo S, Pascual J, Soler MJ. The current role of renal biopsy in diabetic patients. *Minerva Med*. 2018;109:116–25.
17. 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.
18. Wang C, Yang Y, Jin L, Zhang Y, Chen G, Zhou Z, et al. Evaluating renal biopsy-associated hemorrhage complications by the equation and providing an early intervention: A single-center experience. *J Nephrol*. 2015;28:691–700.
19. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539–53.
20. Wang LZ, Cheung CY, Tapp RJ, Hamzah H, Tan G, Ting D, et al. Availability and variability in guidelines on diabetic retinopathy screening in Asian countries. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:1352–60, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-310002>.
21. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, y grupo colaborativo de la SEEDO. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:184–96.
22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–12.
23. Sullivan LM, Massaro JM, d'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med*. 2004;23:1631–60.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Bermejo S, Soler MJ, Gimeno J, Barrios C, Rodríguez E, Mojal S, et al., Pascual J. Factores predictivos de nefropatía no diabética en pacientes diabéticos. Utilidad de la biopsia renal. *Nefrologia*. 2016;36:535–44.
28. 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.
29. Lin YL, Peng SJ, Ferng SH, Tzen CY, Yang CS. Clinical indicators which necessitate renal biopsy in type 2 diabetes mellitus patients with renal disease. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1167–76.
30. Liu S, Guo Q, Han H, Cui P, Liu X, Miao L, et al. Clinicopathological characteristics of non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus in a northeastern Chinese medical center: A retrospective analysis of 273 cases. *Int Urol Nephrol*. 2016;48:1691–8.
31. Soni SS, Gowrishankar S, Kishan AG, Raman A. Non diabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus. *Nephrology*. 2006;11:533–7.
32. Wilfred D, Mysorekar V, Venkataramana R, Eshwarappa M, Subramanyan R. Nondiabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus patients: A clinicopathological study. *J Lab Physicians*. 2013;52:94–9.
33. Horvatic I, Tisljar M, Kacinari P, Matesic I, Bulimbasic S, Ljubanovic DG, et al. Non-diabetic renal disease in Croatian patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;101:443–50.
34. 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.
35. Wong TY, Choi PC, Szeto CC, To KF, Tang NL, Chan AW, et al. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting nondiabetic nephropathies. *Diabetes Care*. 2002;25:900–5.
36. 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 center review. *Ren Fail*. 2012;34:323–8.
37. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: A meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56:457–66.
38. Dong ZY, Wang YD, Qiu Q, Zhang X, Zhang L, Wu J, et al. Clinical predictors differentiating non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in a large population of type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;121:112–8.
39. Zhang J, Wang Y, Li L, Zhang R, Guo R, Li H, et al. Diabetic retinopathy may predict the renal outcomes of patients with diabetic nephropathy. *Ren Fail*. 2018;40:243–51, <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2018.1456453>.
40. 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;12:2588–9.
41. 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;23:1940–5.
42. Jiang S, Wang Y, Zhang Z, Dai P, Yang Y, Li W. Accuracy of hematuria for predicting non-diabetic renal disease in patients with diabetes and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:288–300.
43. 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.
44. Akimoto T, Ito C, Saito O, Takahashi H, Takeda S, Ando Y, et al. Microscopic hematuria and diabetic glomerulosclerosis-clinicopathological analysis of type 2 diabetic patients associated with overt proteinuria. *Nephron Clin Pract*. 2008;109:119–26.

-
45. Mami I, Harzallah A, Kaaroud H, Aoudia R, Hamida FB, Goucha R, et al. Nondiabetic renal disease in patients with type 2 diabetes. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28:842-50.
 46. Oh SW, Kim S, Na KY, Chae DW, Kim S, Jin DC, et al. Clinical implications of pathologic diagnosis and classification for diabetic nephropathy. *Diab Res Clin Pract.* 2012;97:418-24.
 47. Okada T, Nagao T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Wada T, Nakao T. Clinical significance of microscopic haematuria in diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients with overt proteinuria. *Nephrology.* 2013;18:563-8.
 48. Hayashi H, Karasawa R, Inn H, Saitou T, Ueno M, Nishi S, et al. An electron microscopic study of glomeruli in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1992;41:749-57.