



Caminos fisiopatológicos y blancos terapéuticos actuales para nefropatía diabética en diabetes tipo 1 y 2

Current physiopathological pathways and therapeutic targets for diabetic nephropathy in type 1 and 2 diabetes

Enrique Juan Díaz Greene,^{*,†} Roxana Sánchez Arreguín,^{*,§} Brenda Bautista Martínez^{*,§}

Citar como: Díaz GEJ, Sánchez AR, Bautista MB. Caminos fisiopatológicos y blancos terapéuticos actuales para nefropatía diabética en diabetes tipo 1 y 2. Acta Med GA. 2025; 23 (1): 41-46.

Resumen

El riñón es un órgano con gran importancia funcional debido a que regula los niveles de líquidos corporales y con ello la presión arterial, ayuda en el mantenimiento óseo y es fundamental en la hematopoyesis. En pacientes con diabetes tipo 1 y 2, una de las principales complicaciones es la nefropatía pues esta patología induce cambios fisiopatológicos que afectan el adecuado funcionamiento del riñón. El mecanismo de la nefropatía diabética consiste en la alteración de la homeostasis en la hemodinámica renal, ocasionando hipertensión glomerular, isquemia e hipoxia, un incremento en el estrés oxidativo y regulación al alza del sistema renina-aldosterona, lo que ocasiona manifestaciones clínicas como albuminuria, disminución en la tasa de filtrado glomerular y enfermedad renal. Actualmente existen terapias que se basan en el control de los cambios en la hemodinámica renal, en el sistema renina-aldosterona, hipertensión glomerular, isquemia e hipoxia, tales como el control de la glucosa y presión arterial, inhibidores del sistema renina-angiotensina, antagonistas del receptor de mineralocorticoides e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa. Actualmente se han investigado nuevos blancos terapéuticos con la finalidad de intervenir en la progresión de los cambios fisiopatológicos de la nefropatía diabética y los mecanismos que la originan.

Palabras clave: nefropatía, hipoxia, estrés oxidativo, proteinuria, blancos terapéuticos.

Abstract

The kidney is an organ with great functional importance; it regulates body fluid levels and blood pressure, helps in bone maintenance, and is essential in hematopoiesis. In patients with type 1 and 2 diabetes, one of the main complications is nephropathy since this pathology induces pathophysiological changes that affect the proper functioning of the kidney. The mechanism of diabetic nephropathy consists of alterations in homeostasis in renal hemodynamics, causing glomerular hypertension, ischemia, and hypoxia, an increase in oxidative stress, and upregulation of the renin-aldosterone system, which causes clinical manifestations such as albuminuria, decreased glomerular filtration rate and kidney disease. Currently, some therapies are based on the control of changes in renal hemodynamics, in the renin-aldosterone system, glomerular hypertension, ischemia, and hypoxia, such as control of glucose and blood pressure, inhibitors of the renin-angiotensin system, mineralocorticoid receptor antagonists and sodium-glucose cotransporter inhibitors. Currently, new therapeutic targets have been investigated to intervene in the progression of the pathophysiological changes of diabetic nephropathy and the mechanisms that give origin to it.

Keywords: nephropathy, hypoxia, oxidative stress, proteinuria, therapeutic targets.



* Hospital Angeles Pedregal, Ciudad de México.

† Profesor titular de Medicina Interna. ORCID: 0000-0003-3581-5763

§ Médico pasante del Servicio Social.

Correspondencia:

Roxana Sánchez Arreguín

Correo electrónico: rox190397@hotmail.com

Abreviaturas:

KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Enfermedad renal: mejora de los resultados mundiales)

TFG = tasa de filtración glomerular

ERC = enfermedad renal crónica

Nrf2 = factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*)

AGE = productos finales de glicación avanzada (*Advanced Glycation End products*)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal en pacientes diabéticos es muy prevalente, con una elevada tasa de morbilidad y costo, la Federación Internacional de Diabetes estimó en 2021 que cerca de 537 millones de personas padecen diabetes, y aproximadamente 20-50% de éstas desarrollan enfermedad renal crónica (ERC).^{1,2}

La nefropatía diabética es una de las principales complicaciones microvasculares en los pacientes con diabetes, es la causa más común de enfermedad renal en etapa terminal, incrementa el riesgo cardiovascular, y se asocia con un peor pronóstico.^{3,4}

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las propias de la enfermedad renal crónica; inicia con microalbuminuria, con posterior macroalbuminuria y un descenso gradual de la función renal, lo que ocasiona proteinuria y disminución de la tasa de filtración glomerular, las cuales son cruciales para determinar el diagnóstico y pronóstico. Según las guías NICE, la proteinuria se define como un cociente de proteína creatinina en orina de más de 50 mg/g o un cociente de albúmina/creatinina en orina de más de 30 mg/g.⁵ En pacientes diabéticos, la presencia de albuminuria persistente con retinopatía y sin evidencia de enfermedad renal alternativa generalmente sugiere nefropatía diabética.^{2,4,6,7}

En el diagnóstico histopatológico de nefropatía por diabetes tipo 2 se describe como un aumento del sustrato mesangial, lesiones nodulares y fibrosis tubulointerstitial; se pueden encontrar lesiones glomerulares, vasculares y glomeruloesclerosis global, las cuales pueden ser de mayor severidad que las lesiones encontradas en enfermedad renal crónica secundaria a otras etiologías.^{1,3} Existen cambios heterogéneos a partir de los cuales se describen tres patrones de cambios morfológicos:³

1. Estructura renal normal: 35% de pacientes con microalbuminuria y 10% con proteinuria.
2. Nefropatía diabética típica: se caracteriza principalmente por glomerulopatía diabética. Representa el 30% de pacientes con microalbuminuria y 50% con proteinuria.
3. Patrón atípico de lesión renal: se caracteriza por afectación glomerular relativamente leve y lesiones vasculares

o tubulointersticiales desproporcionadamente severas (hialinosis arteriolar, lesiones ateroscleróticas y glomeruloesclerosis global).

Fisiopatología

El mecanismo de la nefropatía diabética se basa principalmente en una alteración de la homeostasis, incluyendo anormalidades en la hemodinámica renal, desórdenes metabólicos, hipertensión glomerular, isquemia e hipoxia, estrés oxidativo y regulación al alza del sistema renina-aldosterona. La proteincinasa y las especies reactivas de oxígeno son vías importantes para el desarrollo de la nefropatía diabética.^{7,8}

Los mecanismos fisiopatológicos exactos se desconocen, pero involucran diferentes factores como la angiotensina II, factores de crecimiento, endotelina, hiperfiltración glomerular y la sobreactivación del receptor de mineralocorticoides, lo que genera inflamación y fibrosis que progresivamente producen disfunción renal y cardiovascular. La hiperfiltración glomerular o hiperperfusión ocasionan un incremento en la presión capilar glomerular y cambios estructurales en el glomérulo.^{4,6,9}

La hiperglucemia es el principal mecanismo de patogénesis que contribuye al desarrollo y progresión de esta patología pues induce alteraciones metabólicas que conllevan a una hipertrofia glomerular, glomeruloesclerosis, inflamación tubulointerstitial y fibrosis. Un control adecuado de la glucosa puede reducir la velocidad de reducción de la tasa de filtración glomerular y evitar la progresión a enfermedad renal en etapa terminal, así como reducir especies reactivas de oxígeno que son tóxicas para el organismo, también generan una actividad reducida en las vías de señalización patogénica, incluidas las vías de polirol, hexamina, proteína cinasa C y el producto final de la glicación avanzada.^{4,10,11}

En diabetes e hiperglucemia, la reabsorción de glucosa y sodio aumenta aún más, se presenta menos sodio en la mácula densa distal al asa de Henle, lo que genera un mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, dilatando la arteriola aferente que lleva a un aumento de la tasa de filtración glomerular (TFG).¹¹

Se genera un fenotipo caracterizado por estrés e inflamación crónica, que pueden ser generados por diversos factores como daño oxidativo en las células renales locales y es relevante en pacientes con enfermedad renal crónica ya que contribuye a la disminución de la tasa de filtración glomerular.^{4,11} También se generan lesiones arteriolas, tubulares e intersticiales que se relacionan con autofagia desregulada; ésta juega un papel importante en enfermedades, principalmente enfermedades renales glomerulares y tubulointersticiales en personas diabéticas.⁴

Los mecanismos en diabetes tipo 2 difieren de la tipo 1, ya que esta última se caracteriza por enfermedad microvascular, aumento de la presión de filtración glomerular que genera hiperfiltración. En cambio, en la tipo 2 la diabetes no es la única causa de progresión de esta enfermedad debido a que generalmente está acompañada de varias comorbilidades que contribuyen a la progresión de la enfermedad y muestra diferentes patrones de daño renal.^{8,11}

Para llegar al diagnóstico en un paciente con nefropatía diabética, se deben buscar manifestaciones como albuminuria, que se identifica en la relación albúmina/creatinina en orina mayor a 30 mg/g, disminución en la tasa de filtrado

glomerular y enfermedad renal, que puede progresar a insuficiencia renal persistente, determinada con una tasa de filtración glomerular debajo de 60 mL/1.73 m²; categorías G3a a G5 de filtración glomerular de acuerdo con la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).¹¹

TRATAMIENTOS ACTUALES (Tabla 1)

Tanto la *American Diabetes Association* (ADA) como KDIGO recomiendan valoración anual en pacientes con diabetes tipo 2, desde el inicio del diagnóstico para descartar ERC, ya en diversas ocasiones el diagnóstico se hace durante

Tabla 1: Tratamientos actuales para la nefropatía diabética.^{7,9-11}

Tratamiento	Mecanismo de acción	Beneficio
Control de glucosa y presión arterial	Manejo multidisciplinario con adecuado control de la glucosa sérica con una Hb1Ac cerca del 7%, presión arterial < 130/80 mmHg, reducción de niveles de colesterol, así como control de peso	Disminuye progresión de enfermedad
Inhibidor del sistema renina-angiotensina	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueador del receptor de angiotensina II. Causa hipertensión intraglomerular debido a la constricción de las arteriolas eferentes, lo que lleva a un aumento de la proteinuria, proliferación de células mesangiales y activación de respuestas inflamatorias y factores fibróticos ⁷	Puede prevenir la progresión de la enfermedad, reduce la presión de la filtración intraglomerular. Irbesartán inhibe la progresión de microalbuminuria a proteinuria en aproximadamente un 70%
Antagonista del receptor de mineralocorticoide	Finerenona posee potentes efectos antiinflamatorios y antifibróticos. Reduce la relación albúmina/creatinina con menor efecto en los niveles de potasio sérico ⁹	Disminuye la progresión de la enfermedad renal crónica, reduce la morbilidad y mortalidad cardiovascular
Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i)	El receptor SGLT2 regula la captación de glucosa en túbulo proximal. La dilatación de la arteriola aferente lleva a un aumento de la TFG. La excreción de sodio a la orina aumenta por el efecto coinhibitorio del SGLT2i, que normaliza el tono de la arteriola aferente al disminuir la TFG y la carga del glomérulo; además, estos medicamentos aumentan la oxigenación de las células tubulares, reducen los efectos tóxicos en los túbulos renales y disminuye la albuminuria. ¹¹ Genera un cambio en el metabolismo renal y cardíaco al cambiar el sustrato metabólico de la oxidación de grasas y glucosa por el de cuerpos cetónicos ¹⁰	La empagliflozina ha demostrado tener efectos nefroprotectores, y en la reducción de la microalbuminuria. Estos medicamentos promueven glucosuria y reducen la presión intraglomerular (efecto nefroprotector)
Inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)	Linagliptina actúan al incrementar los niveles activos de péptidos de incretina como el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa, las cuales incrementan la secreción de insulina dependiente de glucosa ^{6,11}	Este medicamento no necesita ajuste de dosis dependiente de la tasa de filtrado glomerular. Puede mejorar la función renal, reducir el estrés oxidativo, reducir la esclerosis glomerular y reducir la albuminuria

SGLT2 = cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (*sodium-glucose cotransporter 2*). SGLT2i = inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. TFG = tasa de filtración glomerular.

valoración rutinaria, más que por resultado de la sintomatología.^{1,4,8,11}

En los protocolos IRMA-2 e INNOVATION se analizaron los efectos de irbesartán y telmisartán, respectivamente. Se evaluó el efecto renoprotector del antagonista del receptor de la angiotensina-II irbesartán en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y microalbuminuria y se reportó que este fármaco tuvo un efecto inhibitorio de la progresión de microalbuminuria a proteinuria en aproximadamente 70% de los pacientes.¹²

La regulación de factores proinflamatorios y antiinflamatorios como el factor nuclear, factor 2 relacionado con eritroide y transcripción génica mediada por factor nuclear tipo β son cruciales en la respuesta de las células glomerulares y tubulares de la lesión renal.⁴

La metformina se recomienda en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica, con una TFG ≥ 30 mL/min/1.72 m², quienes están en riesgo de presentar acidosis láctica. Los antagonistas de los receptores mineralocorticoides no esteroideos se recomiendan en una TFG ≥ 25 mL/min/1.73 m², concentración sérica de potasio normal y albuminuria, a pesar del inhibidor del sistema renina-angiotensina.¹

NUEVOS BLANCOS TERAPÉUTICOS

Activador del factor 2 relacionado con NFE2 (Nrf2)

El factor relacionado con el NFE2 (factor nuclear eritroide 2) es un factor de transcripción responsable de la respuesta de defensa frente al estrés oxidativo, actúa al ingresar al núcleo y unirse a elementos sensibles a los antioxidantes para mejorar la expresión de genes implicados en actividades antioxidantes y antiinflamatorias. Un fármaco representante de este grupo es la bardoxolona metilo, que activa el sistema Keap1/Nrf2 que juega un papel importante en las respuestas de defensa contra el estrés oxidativo, ya que sufre un cambio conformacional para promover la disociación de Nrf2, lo que permite que migre al núcleo, promoviendo la activación de enzimas antioxidantes e inhibe la respuesta inflamatoria de los macrófagos y la activación del factor nuclear kappa B. Es posible que estos efectos protejan contra el estrés oxidativo y la inflamación crónica que favorecen la progresión de la nefropatía diabética, pues este fármaco ha demostrado incrementar la TFG estimada.^{7,13}

Inhibidor del factor proil hidroxilasa inducible por hipoxia

En el curso de la progresión de la enfermedad renal, desde una etapa temprana se genera una reducción del flujo

sanguíneo en los capilares peritubulares. Los factores inducibles por hipoxia son los principales mediadores de las respuestas metabólicas al estado de hipoxia, que es uno de los eventos más tempranos en la aparición y progresión de la nefropatía diabética. La hipoxia tubular intersticial es la vía común final para la progresión de la enfermedad renal crónica, induciendo apoptosis de las citocinas y células tubulares, este proceso termina en progresión de la fibrosis tubulointersticial.^{7,14}

Los inhibidores del factor proil hidroxilasa impiden la degradación del factor inducible por hipoxia-alfa (HIF- α), suprimiendo la proil hidroxilasa. La activación de HIF genera un efecto nefroprotector que evita la hipoxia crónica, por lo que a largo plazo puede reducir la fibrosis renal, y muestra una reducción significativa de la albuminuria, la inflamación glomerular y el estrés oxidativo.^{7,15}

Fármacos a base de incretinas (agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4)

La incretina promueve la secreción de insulina de las células β pancreáticas creando un efecto hipoglucemiante. Está compuesta por el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (IG). Cuenta con receptores extrapancreáticos en el intestino delgado, riñón, corazón y el sistema nervioso central. La dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) es capaz de degradar GLP-1 y IG. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los niveles de GLP-1 son bajos y la expresión de DPP4 está elevada en biopsias renales de pacientes con nefropatía diabética.⁷

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 como saxagliptina y linagliptina se han asociado con menor desarrollo de microalbuminuria y un efecto nefroprotector e hipoglucemiante. Los fármacos basados en incretinas pueden reducir la albuminuria de los pacientes con nefropatía diabética, pero todavía existe controversia sobre la reducción de la disminución de la filtración glomerular.¹¹

Inhibidor de AGE

Los productos finales de glicación avanzada (AGE) son aductos irreversiblemente reticulados, producto de carbohidratos que reaccionan de forma no enzimática con grupos amino de proteínas y lípidos e inician una serie compleja de reordenamiento, deshidratación y condensación.¹⁶ Los AGE son inducidos por niveles altos de glucosa en sangre y estrés oxidativo, por lo que su formación y acumulación en diversos tejidos progresa en pacientes diabéticos, y en consecuencia promueven la inducción de un proceso inflamatorio mediado por factor nuclear kappa B (NF- κ B) y fibrosis mediante factor de crecimiento transformante beta

(TGF- β), lo que podría contribuir a la alteración progresiva de la arquitectura renal y al deterioro de la función renal en la nefropatía diabética.⁷

Se han realizado varios ensayos clínicos con inhibidores de la formación de AGE, así como el bloqueo de la interacción de los AGE con su receptor (RAGE); sin embargo, los resultados no han sido concluyentes, pues en algunos estudios se establece que atenúan el desarrollo y la progresión de la nefropatía diabética,¹⁷ mientras que otros concluyen que su uso no fue eficaz, e incluso provocó efectos secundarios adicionales como anemia, disfunción hepática y deficiencia de vitamina B6.¹⁸

Regulador epigenético

La epigenética es un mecanismo regulador de la expresión génica independiente de la secuencia de ADN, que implica la metilación del ADN, la modificación de histonas y el ARN no codificante.⁷ La modificación epigenética regula las expresiones genéticas, lo que permite al cuerpo humano responder rápidamente al cambio en las circunstancias, y otorga la capacidad de recordar estas reacciones para establecer una memoria metabólica interna.¹⁶

Los cambios epigenéticos juegan un papel importante en el mecanismo fisiopatológico de la nefropatía diabética, ya que éstos se almacenan como memoria celular. Debido a esto, un estado de estrés causado por hiperglucemia o hipoxia conduce progresivamente a un daño irreversible; incluso se ha reportado que las células endoteliales vasculares expuestas a la hiperglucemia continúan aumentando el estrés oxidativo y provocan inflamación incluso después de la normalización de la glucosa en sangre.^{7,16} Los estudios sobre las modificaciones epigenéticas que conducen al desarrollo de nefropatía diabética y median la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad y sus complicaciones microvasculares son de gran importancia, ya que se pueden desarrollar nuevos blancos terapéuticos que sean más específicos y eficaces. Sin embargo, el conocimiento actual de la epigenética aún presenta varias limitaciones.¹⁶

Antagonista del receptor de mineralocorticoides no esteroideo

La finerenona es un antagonista del receptor de mineralocorticoides no esteroideo que mostró reducción de la albuminuria en pacientes con nefropatía diabética y diabetes tipo 2 en ensayos a corto plazo. Tiene un efecto antiinflamatorio y antifibrótico mayor al de los antagonistas del receptor de mineralocorticoides esteroideos. Los pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 que recibieron finerenona tuvieron un menor riesgo de complicaciones como falla renal, disminución de la tasa

de filtración glomerular mayor al 40% o muerte, así como de complicaciones relacionadas con comorbilidades, como infarto al miocardio, falla cardíaca o evento vascular cerebral, por lo que se concluye que la finerenona es un tratamiento efectivo con efectos nefro y cardioprotectores. También presenta efectos asociados a mecanismos natriuréticos como disminución de la albuminuria y una leve reducción de la tensión arterial. Por estas razones se apoya la hipótesis de que la finerenona contribuye a retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica al favorecer la remodelación tisular. Uno de los principales efectos adversos de la finerenona fue la hiperkalemia; sin embargo, la suspensión del régimen de tratamiento debido a hiperkalemia fue infrecuente.⁹

CONCLUSIONES

Actualmente, los fármacos y estrategias utilizados en el tratamiento de la nefropatía diabética tienen como objetivo evitar la progresión de la enfermedad, actuando para contrarrestar los cambios fisiopatológicos ya desencadenados, tales como el desequilibrio hemodinámico, el incremento de la presión arterial y la regulación a la alza del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como el control de desequilibrios bioquímicos, manifestaciones clínicas y cambios en el metabolismo; sin embargo, esto no evita la aparición de esta patología que presenta gran comorbilidad en los pacientes con diabetes. Los tratamientos que se han investigado y desarrollado recientemente se enfocan principalmente en los cambios que esta patología produce a nivel celular y molecular, los cuales involucran la expresión genética reguladora de procesos antioxidantes, antiinflamatorios, antifibróticos y respuestas metabólicas al estado de hipoxia y el estrés oxidativo, lo que representa un gran avance en el tratamiento de la nefropatía diabética, ya que estos hallazgos se enfocan en evitar la aparición y detener la progresión de esta patología y esto implicaría una importante mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, aunque los nuevos hallazgos son prometedores, aún se necesitan más protocolos de investigación al respecto para que se llegue a información más concluyente y así poder utilizar dichos fármacos como primera línea de tratamiento.

REFERENCIAS

1. De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022; 45 (12): 3075-3090. Available in: <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
2. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes*

- Obes Metab.* 2020; 22 Suppl 1: 3-15. doi: 10.1111/dom.14007.
3. Di Vincenzo A, Bettini S, Russo L, Mazzocut S, Mauer M, Fioretto P. Renal structure in type 2 diabetes: facts and misconceptions. *J Nephrol.* 2020; 33 (5): 901-907. Available in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7557481/pdf/40620_2020_Article_797.pdf
 4. Pillai A, Fulmali D. A narrative review of new treatment options for diabetic nephropathy. *Cureus.* 2023; 15 (1): e33235. doi: 10.7759/cureus.33235.
 5. Haider MZ, Aslam A. Proteinuria. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564390/>
 6. Karimifar M, Afsar J, Amini M, Moeinzadeh F, Feizi A, Aminorroaya A. The effect of linagliptin on microalbuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized, double blinded clinical trial. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 3479. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30643-7>
 7. Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of diabetic kidney disease: current and future. *Diabetes Metab J.* 2021; 45 (1): 11-26. doi: 10.4093/dmj.2020.0217.
 8. Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int.* 2021; 2021: 1497449. doi: 10.1155/2021/1497449.
 9. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383 (23): 2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
 10. MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Effects of glycaemic management on diabetic kidney disease. *World J Diabetes.* 2017; 8 (5): 172-186. doi: 10.4239/wjd.v8.i5.172.
 11. Nordheim E, Geir Jenssen T. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Endocr Connect.* 2021; 10 (5): R151-R159. doi: 10.1530/EC-21-0097.
 12. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P et al. Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345 (12): 870-878.
 13. Kanda H, Yamawaki K. Bardoxolone methyl: drug development for diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2020; 24 (10): 857-864. doi: 10.1007/s10157-020-01917-5.
 14. Stanigut AM, Pana C, Enciu M, Deacu M, Cimpineanu B, Tuta LA. Hypoxia-inducible factors and diabetic kidney disease-how deep can we go? *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (18): 10413. doi: 10.3390/ijms231810413.
 15. Mima A. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors for renal anemia in chronic kidney disease: advantages and disadvantages. *Eur J Pharmacol.* 2021; 912: 174583. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174583.
 16. Li X, Lu L, Hou W, Huang T, Chen X, Qi J et al. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2022; 54 (2): 163-172. doi: 10.3724/abbs.2021016.
 17. Matsui T, Higashimoto Y, Nishino Y, Nakamura N, Fukami K, Yamagishi SI. RAGE-aptamer blocks the development and progression of experimental diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2017; 66 (6): 1683-1695. doi: 10.2337/db16-1281.
 18. Alkhalaf A, Klooster A, van Oeveren W, Achenbach U, Kleefstra N, Slingerland RJ et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on benfotiamine treatment in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2010; 33 (7): 1598-1601.