U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Doença Renal Diabética:

Nefropatia Diabética e Outras Entidades

Isabel Rocha Miguel

M

2021

Doença Renal Diabética: Nefropatia Diabética e Outras Entidades

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Isabel Rocha Miguel

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: isabelrochamiguel@hotmail.com

Orientadora: Doutora Maria de La Salete Soares Martins da Silva

Assistente Graduada de Nefrologia do Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Professora Associada Convidada de Medicina do ICBAS-UP

Endereço: lasaletemartins.nefrologia@chporto.min-saude.pt

Porto, junho de 2021



_____

Assinatura do Estudante



_____

Assinatura do Orientador

Data: 02/06/2021

Agradecimentos

À Professora Doutora La Salete Martins, pela disponibilidade na orientação de todas as fases do trabalho, desde a escolha do tema, ao esclarecimento de dúvidas na elaboração, até à revisão final do texto.

À minha família, por ser o maior meu suporte em todas as etapas.

Aos meus amigos, sem os quais este percurso não teria tido o mesmo sabor.

A todos os professores, mentores e tutores que cruzaram o meu caminho, desde a escola primária até ao último estágio do curso de Medicina, por tudo o que ensinaram, mas, sobretudo, me inspiraram.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, por ter sido o pilar da minha formação médica.

Resumo

Introdução: O termo Doença Renal Diabética (DRD) tem vindo a ganhar cada vez mais uso por parte da comunidade científica, como referência à síndrome que engloba as várias formas de apresentação clínico/histológica da diabetes e das comorbilidades associadas, a nível renal.

Objetivos e Metodologia: Fazer uma revisão bibliográfica abordando a doença renal diabética numa perspetiva abrangente da sua expressão clínica e morfológica, com enfoque nos principais fenótipos, discutir a importância da biópsia renal no diagnóstico desta síndrome e as perspetivas futuras de novos biomarcadores de doença. Como fonte de pesquisa bibliográfica foi usada a base de dados eletrónica *PubMed.*

Desenvolvimento: A nível de fenótipos clínicos, a Doença Renal Diabética pode expressar-se de uma forma muito diversa, dentro de um espetro que vai desde a clássica progressão da nefropatia diabética (com instalação e progressão da albuminúria e posterior declínio da taxa de filtração glomerular), até ao fenótipo não albuminúrico, com declínio da função renal sem elevação significativa da albuminúria. A nível histológico, a apresentação parece também ser variada, desde as lesões predominantemente glomerulares com espessamento da membrana basal glomerular, expansão mesangial e glomerulosclerose nodular evoluindo para difusa, até ao atingimento glomerular vestigial ou mesmo nulo, mas com lesões desproporcionalmente severas a nível tubular, intersticial e/ou vascular. Esta mudança de paradigma da expressão renal da diabetes, na qual a nefropatia diabética constitui apenas uma das entidades clínicas dentro de uma síndrome maior, pode dever-se, em parte, à excelente adesão dos pacientes aos fármacos com ação anti-albuminúrica, e ao melhor controlo metabólico, no geral. Esta mudança de paradigma trouxe consigo um desafio diagnóstico, tendo em conta que a albuminúria deixou de ser considerada um necessário marcador de início de doença.

Conclusões: Por um lado, a excelente adesão terapêutica atrasou ou impediu mesmo, em alguns casos, a progressão da nefropatia diabética. Por outro, desmascarou a influência de outros fatores na progressão de doença renal crónica, nos pacientes diabéticos. Entre eles, destacam-se as entidades normalmente associadas à *diabetes mellitus* (DM) tipo 2, nomeadamente a aterosclerose, a hipertensão arterial e a obesidade. Adicionalmente, os pacientes diabéticos são particularmente suscetíveis a episódios de lesão renal aguda (LRA), das mais variadas etiologias, desde o contexto infecioso às nefrites intersticiais provocadas por fármacos. No contexto da

diabetes, a ocorrência de episódios de LRA representa um fator de risco para a progressão da doença renal crónica. Atualmente, encontram-se em estudo, com bons resultados, algumas moléculas como possíveis futuros biomarcadores de Doença Renal Diabética, nomeadamente TNFR1 (*tumor necrosis factor receptor*), o TNFR2 e o KIM-1 (*kidney injury molecular*).

Palavras-chave: doença renal diabética; nefropatia diabética; biópsia renal, albuminúria; taxa de filtração glomerular

Abstract

Introduction: The term Diabetic Kidney Disease (DKD) has been gaining more use by the scientific community, as a reference to the syndrome that encompasses the various forms of the clinical/histological presentation of diabetes and associated comorbidities in the kidney.

Objectives/ Methodology: Review the recent literature regarding diabetic kidney disease in a comprehensive perspective of its clinical and morphological expression, focusing on the main phenotypes, discussing the importance of renal biopsy in the diagnosis of this syndrome and the future perspectives of new disease biomarkers. As a source of bibliographic research, it was used the electronic database PubMed.

Development: In terms of clinical phenotypes, Diabetic Kidney Disease can be expressed within a spectrum that ranges from the classic progression of diabetic nephropathy (with the onset and progression of albuminuria, and subsequent decline in the glomerular filtration rate), up to the non-albuminuric phenotype, with decline in renal function without significant elevation of albuminuria. At the histological level, the presentation also appears to be varied, from predominantly glomerular lesions with thickening of the glomerular basement membrane, mesangial expansion and nodular or even diffuse glomerulosclerosis, to vestigial or even null glomerular involvement, but with disproportionately severe tubular, interstitial and / or vascular lesions. This paradigm shift in the renal expression of diabetes, in which diabetic nephropathy is only one of the clinical entities within a major syndrome, may be due, in part, to the excellent adherence of patients to drugs with anti-albuminuric action, and to the better metabolic control, in general. These facts brought to medical doctors a new diagnostic challenge, taking into account that albuminuria is no longer considered an essential marker of disease onset.

Conclusions: Excellent therapeutic adherence has delayed or even prevented, in some cases, the progression of diabetic nephropathy. On the other hand, it unmasked the influence of other factors on the progression of chronic kidney disease in diabetic patients. Among them, we highlight the entities normally associated with type 2 diabetes mellitus (DM), namely atherosclerosis, arterial hypertension and obesity. Additionally, diabetic patients are particularly susceptible to episodes of acute kidney injury (AKI), with varied etiologies, from infectious agents to the interstitial nephritis caused by drugs. In the context of diabetes, the occurrence of AKI episodes represents a risk factor for the progression of chronic kidney disease. Currently, some molecules are being studied, with

good results, as possible future biomarkers of Diabetic Kidney Disease, namely TNFR1 (tumor necrosis factor receptor), TNFR2 and KIM-1 (kidney injury molecular).

Keywords: diabetic kidney disease; diabetic nephropathy; renal biopsy, albuminuria; glomerular filtration rate

Abreviaturas

ACR - *Albumin to creatinine ratio*

AER - *Albumin excretion ratio*

AGEs - *Advanced glycation end products*

AINEs – Anti-Inflamatórios não esteróides

ARA - Antagonistas do recetor da angiotensina

Atg - *Autophagy-related protein*

CIAKI - C*ontrast-induced acute kidney injury*

CTGF - *Connective tissue growth factor*

DM - *Diabetes mellitus*

DNA - *Deoxyribonucleic acid*

DRC – Doença renal crónica

DRD - Doença renal diabética

DRND - Doença renal não diabética

eGFR - *Estimated glomerular filtration rate*

ESRD - *End stage renal disease*

FSGS - F*ocal segmental glomerulosclerosis*

GLP-1 - *Glucagon-like peptide 1*

HbA1C – Hemoglobina A1C

HIF - *Hypoxia-inducible factor*

IECA - Inibidores da enzima conversora da angiotensina

IGF - *Insuline-like growth factor*

IL - Interleucina

KDIGO - *Kidney Disease Improving Globlal Outcomes*

KIM - *Kidney injury molecular*

LRA – Lesão renal aguda

MBG - Membrana basal glomerular

miRNA – *Micro-ribonucleic acid*

mTOR - *Mammalian target of rapamycin*

NA-CKD - *Non albuminuric chronic kidney disease*

ncRNA – *Non-coding ribonucleic acid*

ND- Nefropatia diabética

NF-κB - *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer*

NGAL - *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*

NHANES - *The National Health and Nutrition Examination Surveys*

NO - *Nitric oxide*

Nrf2 - *Nuclear factor erythroid-derived 2 - like 2*

ob-FSGS - *obesity-associated FSGS*

PA - Pressão arterial

PCR - Proteína C reativa

PKC - *Protein kinase C*

RAS - *Renal artery stenosis*

RNA - *Ribonucleic acid*

ROS - *Reactive oxygen species*

SGLT2 - *Sodium-glucose co-transporter-2*

SRAA - Sistema renina angiotensina aldosterona

TGF- β - *Transforming growth factor* β

TNF - *Tumor necrosis factor*

VEGF - *Vascular endotelial growth factor*

Índice

Agradecimentos i
Resumo ii
Abstract iv
Abreviaturas vi
Lista de Tabelas ix
Lista de Figuras x
Introdução 1
Objetivos 1
Metodologia 1
Nefropatia Diabética 2
História Natural 2
Tratamento 3
Mudança de Paradigma na História Natural da Doença Renal Crónica nos Doentes Diabéticos 5
Regressão de Albuminúria A2 para Normoalbuminúria 5
Declínio de Função Renal Prévio ao Desenvolvimento de Albuminúria A3 5
Emergência de Fenótipos Não Albuminúricos 6
Alterações Histológicas da Doença Renal Diabética 10
Alterações Histológicas Típicas da Nefropatia Diabética 10
Apresentação Histológica da Diabetes Mellitus do Tipo 1 11
Apresentação Histológica na Diabetes Mellitus do Tipo 2 12
Importância da Biópsia Renal no Diagnóstico de Doença Renal Diabética 16
Mecanismos Fisiopatológicos da Hiperglicemia a Nível Renal 17
Vias de Patogénese Convencionais 17
Papel da Memória Metabólica na Patogénese 18
Outros Mecanismos Patogénicos 19
Entidades Clínicas Adicionais de Lesão Renal na Diabetes 21
O Papel da Hipertensão e da Aterosclerose 22
O Papel da Obesidade 23
O Papel dos Episódios de Lesão Renal Aguda 24
Mecanismos de Suscetibilidade e Má Adaptação do Rim Diabético à Lesão Renal Aguda 25
Biomarcadores de Doença Renal Diabética 26
Conclusão 27
Referências 29

Lista de Tabelas

Tabela I: Prevalência do Fenótipo Não Albuminúrico 9
Tabela II: Classificação Patológica segundo a RPS 11
Tabela III: Possíveis Futuros Biomarcadores de DRD 26

Lista de Figuras

Figura 1: História Natural dos Diferentes Fenótipos 6
Figura 2: Imagens de Biópsias Renais em Pacientes com DRD 15
Figura 3: Fisiopatologia da Hiperglicemia a Nível Renal 20
Figura 4: Extensão Clínica da DRD. 22

Introdução

A *diabetes mellitus* (DM) constitui a principal causa de doença renal crónica (DRC) e de doença renal terminal na maioria dos países desenvolvidos. Os pacientes diabéticos têm um risco cerca de 2 vezes superior de desenvolver doença renal crónica, relativamente à população geral. [1] Isto torna fundamental a deteção precoce da doença, de modo a iniciar tratamento o mais precocemente possível e tentar retardar a sua progressão.

O desenvolvimento de DRC nos pacientes diabéticos associa-se classicamente à história natural da nefropatia diabética (conhecida complicação microvascular da diabetes), tendo como primeiro sinal clínico o desenvolvimento de albuminúria, com posterior declínio da função renal. No entanto, a história natural da DRC nos pacientes diabéticos tem-se vindo a alterar, nomeadamente com a possibilidade de desenvolvimento de DRC sem elevação significativa da albuminúria, principalmente na DM2. [2]

O alargamento do espetro de fenótipos clínicos de DRC na diabetes fez emergir o conceito de Doença Renal Diabética (DRD), que pretende ser mais abrangente e englobar todas as formas clínicas de progressão para doença renal, na diabetes.

Objetivos

Pretende-se com este trabalho fazer uma revisão bibliográfica abordando a doença renal diabética numa perspetiva abrangente da sua expressão clínica e morfológica, com enfoque nos principais fenótipos descritos. Pretende-se ainda discutir a importância da biópsia renal no diagnóstico desta síndrome e as perspetivas futuras de novos biomarcadores de doença.

Metodologia

Como fonte de pesquisa bibliográfica foi usada a base de dados eletrónica *PubMed*, tendo por base para a pesquisa as palavras-chave *"diabetic kidney disease", "diabetic nephropathy", "kidney biopsy", "albuminuria" e "glomerular filtration rate".* Na seleção de artigos científicos, não foi estabelecido limite temporal de publicação, sendo o maior critério de seleção a relevância científica do artigo e a sua pertinência tendo em conta os objetivos desta revisão. Privilegiou-se artigos de investigação relativamente a revisão, especialmente para retirar conclusões probabilísticas ou para retirar dados numéricos.

Nefropatia Diabética

A nefropatia diabética corresponde a um diagnóstico específico caracterizado por alterações estruturais e funcionais, resultantes do efeito da hiperglicemia a nível renal. Cerca de 30-40% dos pacientes diabéticos desenvolvem nefropatia diabética. Embora já se saiba que o desenvolvimento de nefropatia diabética tem um componente genético, provavelmente poligénico, ainda não se conseguiu demostrar o mecanismo exato de transmissão. [3]

História Natural

A história natural da nefropatia diabética (ND) foi inicialmente estudada em indivíduos com *diabetes mellitus* tipo 1. [4] [5]

Em 1976, *Kussman* fez um estudo de investigação sobre a história natural da nefropatia diabética. Descreveu a progressão da doença, com uma clínica inicial de proteinúria e, seguidamente, aumento dos valores séricos de creatinina com consequente evolução para doença renal terminal (*end stage renal disease*, ESRD). [4] Em 1983, *Mogensen* e os seus colaboradores publicaram um trabalho em que descreveram a progressão da nefropatia diabética e definiram 5 estadios da mesma.[5]

Os primeiros dois estádios são clinicamente silenciosos, caracterizados por um aumento na taxa de filtração glomerular, inicialmente com normoalbuminúria (estadio 1) que progride para microalbuminúria intermitente (estadio 2). O estadio 3 marca o início da clínica, com microalbuminúria persistente e estabelecimento de hipertensão. O estadio 4, por outro lado, caracteriza-se por macroalbuminúria, hipertensão arterial e declínio da taxa de filtração. Por último, o estadio 5 corresponde à doença renal em estadio terminal.[5]

De facto, a primeira evidência clínica da nefropatia diabética é o aparecimento da albuminúria surgindo, classicamente, 5-10 anos após o início da diabetes. Com a progressão da patologia, 10-15 anos mais tarde, estabelece-se a proteinúria. Se a doença não for tratada, ocorre a progressão para doença renal crónica em estadio terminal num espaço de tempo de, aproximadamente, 9 anos. [2]

Numa fase inicial da nefropatia diabética, há hiperfiltração glomerular, devido a efeitos hemodinâmicos, sendo que o início do declínio da taxa de filtração glomerular para valores inferiores ao normal se inicia, classicamente, numa fase muito avançada de microalbuminúria ou na fase inicial da proteinúria. [2]

O estadio de microalbuminúria (A2) ou de albuminúria "moderadamente aumentada" é definido através de uma albumina de 24h (*albumin excretion ratio*, AER) entre 30-300 mg/24h ou de um rácio albumina/creatinina (*albumin to creatinine ratio,* ACR) entre 30-300 mg/g. O estadio de macroalbuminuria (A3), albuminúria "severamente aumentada" ou proteinúria é definido através de AER> 300 mg/24h ou de um ACR > 300 mg/g. [6]

Atendendo a que a nomenclatura atual não comtempla o termo normo- micro- ou macro-albuminúria, mas sim respetivamente os estádios A1 (que correspondia a normoalbuminúria, representa uma AER <30mg/24h ou ACR <30mg/g), A2 e A3 acima descritos, de ora em diante serão adotadas essas designações.

A história natural da nefropatia diabética na DM2 parece ser semelhante à da DM1, sendo que na DM2 é impreciso o seu início, sendo tendencialmente diagnosticada mais tarde. Dos pacientes com DM1 e nefropatia diabética, 95% também já desenvolveram retinopatia. Já no caso da DM2, apenas em 60-65% há coexistência das duas entidades. [3]

Tratamento

O tratamento da nefropatia diabética tem vários objetivos, nomeadamente o controlo do risco cardiovascular, o controlo glicémico, o controlo da pressão arterial e da proteinúria pelo bloqueio do SRAA.[3]

A nível de alterações do estilo de vida, a *Kidney Disease Improving Globlal Outcomes* (KDIGO) recomenda a cessação tabágica, a ingestão proteica diária < 0,8g/kg (em pacientes não dialisados), ingestão diária de sódio < 2g e a prática de atividade física (pelo menos 150 min/semana), com intensidade ajustada à condição física individual.[6]

Já foi demostrado que o controlo glicémico intensivo tem um efeito protetor no desenvolvimento e progressão de complicações microvasculares da diabetes (nomeadamente aparecimento e progressão da albuminúria), sendo a evidência mais clara na DM1.[7] [8] Demostrou-se também um efeito protetor deste controlo intensivo no risco de declínio da taxa de filtração glomerular, efeito este dependente do valor de albuminúria. Isto significa que um dos mecanismos através do qual o controlo glicémico intensivo diminui a taxa de declínio da eGFR é pela redução da albuminúria.[9] No caso da DM2, os estudos indicam que um controlo glicémico mais intensivo não reduz os eventos cardiovasculares ou a mortalidade, mas há evidência sobre o papel protetor na progressão da albuminúria. [10] [11] [12]

Atualmente, no caso da DM2, está recomendada como primeira linha farmacológica, se a taxa de filtração glomerular estimada (*estimated glomerular filtration rate,* eGFR) > 30 mL/min/1,73m^2, o uso de metformina e um inibidor do SGLT2 (*Sodium-glucose co-transporter-2)*, com ajuste à função renal individual. A adição de mais fármacos hipoglicemiantes deve ser adaptada às comorbilidades individuais, mas, regra geral, dá-se preferência à classe dos análogos do recetor GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), pelo fator protetor cardiovascular associado. O valor-alvo para a hemoglobina glicada (HbA1c) varia num espetro entre <6,5% e <8%, tendo em conta vários fatores, nomeadamente a frequência de hipoglicemias, o grau de doença renal e as comorbilidades individuais. [6]

A hipertensão relaciona-se com o desenvolvimento de albuminúria, proteinúria franca e diminuição da função renal, assim como com o prognóstico cardiovascular. Já foi demostrado que o seu controlo retarda a progressão da albuminúria, da retinopatia e diminui a ocorrência de eventos cardiovasculares. [13] Alguns estudos demonstraram que um controlo mais intensivo da pressão arterial não tem benefícios na prevenção de eventos como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte de causa cardiovascular, nem na prevenção de ESRD, podendo até aumentar o risco de morte por causa cardíaca. [12] [14]

As mais recentes recomendações da KDIGO de 2021 apontam para valores alvo de pressão sistólica <120 mmHg, em praticamente todos os subgrupos de pacientes com doença renal crónica, incluindo os diabéticos. [15]

Os inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) são os fármacos com maior evidência de retardar a progressão da nefropatia diabética, com ação independente do valor de pressão arterial. Demostraram retardar o desenvolvimento da microalbuminúria e a progressão para proteinúria.[16] [17] Têm um efeito protetor relativamente ao aumento da creatinina sérica e ao desenvolvimento de ESRD, provado em vários estudos, com classes farmacológicas diferentes, nomeadamente inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e antagonistas do recetor da angiotensina (ARA), tanto na DM1 como na DM2. [18] [19] Está assim indicado iniciar terapia com IECA ou ARA em doentes diabéticos, com albuminúria e hipertensão, sendo que também deve ser considerada esta terapêutica na ausência de hipertensão.[6]

Mudança de Paradigma na História Natural da Doença Renal Crónica nos Doentes Diabéticos

Regressão de Albuminúria A2 para Normoalbuminúria

Na visão clássica da progressão da nefropatia diabética, estimava-se que 85% dos pacientes com albuminúria A2 progrediam para albuminúria A3, sendo que os restantes se mantinham em estadio A2. Desta forma, o estadio A2 era considerado o primeiro marcador clínico da lesão renal diabética.[2]

No entanto, nem sempre a albuminúria A2 progride para albuminúria A3 ou se mantém estável, existindo a possibilidade de regressão para normoalbuminúria (A1), tanto na DM1 como na DM2. Alguns fatores que mostraram estar associados a uma maior taxa de regressão foram valores de pressão arterial, colesterol e triglicerídeos mais baixos, menor tempo de duração da diabetes (no caso da DM1), excreção urinária de albumina inicial mais baixa e o melhor controlo glicémico. [20] [21] [22] [23]

Vários estudos associaram os inibidores do SRAA com uma maior taxa de regressão, em comparação com a utilização de outras classes de fármacos anti-hipertensores. [17] [20] [24]

Toda esta evidência leva a suspeitar que a regressão esteja associada a uma melhoria a nível hemodinâmico e endotelial. Desta forma, a albuminúria A2 não é obrigatoriamente significado de uma nefropatia diabética estabelecida. Deve antes ser encarada como um fator de risco dinâmico para doença vascular e nefropatia, com necessidade de melhoria do controlo glicémico e tensional.[2]

Declínio de Função Renal Prévio ao Desenvolvimento de Albuminúria A3

Já vários grupos se dedicaram a estudar a possibilidade da ocorrência de um declínio da taxa de filtração glomerular precoce, isto é, com início prévio à fase de albuminúria A3, desafiando a visão clássica de que o aumento progressivo da excreção urinária de albumina antecede sempre o declínio da função renal.

Estudos em pacientes com DM1 mostraram a possibilidade de um declínio significativo da eGFR (≥ 3,3%/ano) tanto em fase de albuminúria A1 como em estadio A2, sendo as percentagens superiores nos grupos com albuminúria A2. Por outro lado, as taxas de declínio em fase de albuminúria A1 mostraram ser inferiores. O pior controlo glicémico parece ser um fator de risco para a ocorrência

deste declínio precoce. No entanto, as evidências divergem no que diz respeito ao eventual aumento de risco causado por valores mais altos de pressão arterial. [25] [26]

Estes resultados levantam a hipótese de que o declínio da taxa de filtração glomerular e a progressão da albuminúria possam representar duas vias não totalmente relacionadas de progressão de lesão renal na diabetes. [25]

Emergência de Fenótipos Não Albuminúricos

De facto, atualmente, admite-se um espetro mais amplo de evolução clínica dentro da doença renal diabética e vários grupos se têm dedicado ao estudo particular dos fenótipos não-albuminúricos, isto é, da presença de doença renal crónica sem elevação significativa da albuminúria. [27]



Figura 1: História Natural dos Diferentes Fenótipos. Adaptado de [Updating the natural history of diabetic nephropathy] [100]

Estes fenótipos não albuminúricos representam uma realidade em ascensão epidemiológica dentro da população diabética. Os *The National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES), que estiveram na base de um grande estudo epidemiológico realizado nos Estados Unidos, durante 4 intervalos de tempo entre 1988-2014, demonstraram que, embora a prevalência de doença renal diabética se tenha mantido relativamente estável durante este período (28,4% vs 26,2%), a prevalência de albuminúria decresceu (20,8% vs 15,9%) e a da taxa de filtração glomerular reduzida aumentou (9,2% vs 14,1%). [28] Esta tendência foi comprovada por mais estudos que compararam a incidência destes fenótipos não albuminúricos em mais do que um intervalo de tempo. [29]

De facto, é evidente que a incidência dos fenótipos não albuminúricos tem vindo a aumentar, sendo mais acentuada dentro dos pacientes com DM2, relativamente à DM1. A tabela I tem dados de alguns estudos realizados, dando ênfase à prevalência da doença renal diabética não-albuminúrica. Para efeitos da interpretação dos dados da tabela, o fenótipo não albuminúrico (NA-CKD, *non albuminuric chronic kidney disease*) é definido como: eGFR< 60 mL/min/1,73m^2 e ACR < 30mg/g ou AER <30 mg/24h.

Com a emergência destes fenótipos não clássicos, alguns estudos dedicaram-se também a compreender os fatores de risco associados à perda de função renal sem elevação significativa da albuminúria.

O valor de HbA1C demostrou ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de albuminúria, mas não para o declínio da eGFR. [30] A presença de hipertensão arterial mostrou ser mais frequente na perda de função associada a albuminúria, o que se justifica porque a albuminúria é um conhecido marcador de lesão de órgão da hipertensão. [30] [31]

Esta evidência justifica a associação feita em vários estudos entre a diminuição da prevalência da albuminúria e a maior adesão às terapias farmacológicas de controlo da diabetes e dos fatores de risco cardiovasculares: controlo glicémico, controlo da pressão arterial, inibidores SRAA e estatinas. [28] [32] [29]

O sexo feminino e o estatuto de não-fumador demostraram ser fatores associados à conservação da albuminúria A1 na progressão da doença renal diabética. [30] [33] A coexistência de outras complicações microvasculares, nomeadamente de retinopatia diabética, é superior no fenótipo albuminúrico. [30] A existência de retinopatia foi inclusivamente considerada um preditor independente do declínio da função renal na presença de albuminúria. [34] Esta associação foi estudada numa meta-análise que demonstrou que a retinopatia diabética tem uma sensibilidade e uma especificidade de 0,65 e 0,75, respetivamente, para prever o desenvolvimento da nefropatia diabética clássica na DM2. [35]

Por outro lado, um baixo índice de pressão tornozelo-braço (marcador de lesão macrovascular da diabetes) demostrou ser mais prevalente nos fenótipos não albuminúricos. [34] Estes achados levantam a hipótese de que a patogénese por trás do fenótipo não-albuminúrico esteja predominantemente associada a lesões macrovasculares, relativamente às microvasculares. [30] De facto, a *diabetes mellitus* é uma doença metabólica sistémica associada a complicações micro- e macrovasculares e, sendo o rim um órgão tão vascularizado, com vasos de diferentes tamanhos, é natural que possa ser afetado de formas diversas. [36]

No que diz respeito ao prognóstico do fenótipo não albuminúrico, este parece ter um risco muito menor de declínio rápido de eGFR, de progressão para ESRD e de mortalidade (por qualquer causa) comparando com os fenótipos albuminúricos. [31] [37]

Desta forma, entende-se atualmente que a doença renal diabética se pode manifestar clinicamente como albuminúria, diminuição da taxa de filtração glomerular estimada ou ambas. A diminuição da eGFR pode ocorrer sem evidência de albuminúria e a própria presença de albuminúria pode ser transitória ou reversível. [28]

Tanto a diminuição da taxa de filtração glomerular estimada como o aumento da excreção urinária de albumina são fatores de risco independentes para a ocorrência de eventos cardiovasculares e renais e para a progressão para ESRD. [38] [39] A progressão de um estadio clínico de albuminúria para o seguinte (de A1 para A2 e de A2 para A3) e a redução em metade do valor basal de eGFR mostraram estar associadas, respetivamente, a um risco 2,5 e 2,2 vezes superior de eventos cardiovasculares, 3,9 e 3,6 vezes superior de morte cardiovascular e 10,5 e 63,6 vezes superior de eventos renais. [39] Foi ainda demostrado que a presença de ambas as condições (albuminúria A3 e eGFR<60 ml/min/1,73m^2) representa o pior prognóstico para estes eventos. [39]

Esta mudança de paradigma na história natural da patogénese da diabetes a nível renal tem implicações a nível diagnóstico, tornando essencial não apenas o doseamento da excreção urinária da albumina, mas também o cálculo da taxa de filtração glomerular estimada nos pacientes diabéticos, de forma a identificar os pacientes em risco de desenvolver doença renal crónica.[2]

Tabela I: Prevalência do Fenótipo Não Albuminúrico

Estudo	Tipo de Diabetes	Pacientes Diabéticos	Anos de Follow-up	eGFR<60mL/min/1,73m² (nº absoluto ou %)	NA-CKD (nº absoluto)	Prevalência da NA-CKD dentro dos pacientes com eGFR<60mL/min/1,73m²
Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study [40]	DM2	11573	-	2586 (22,3%)	1038	**40.1%**
Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study [31]	DM2	526	Média 1,9 anos (fim em 2017)	526 (100%)	19	**3,61%**
Clinical Significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes [30]	DM2	15773	2007-2008	2959 (18,8%)	1675	**56,6%**
Change in the Distribution of Albuminuria According to Estimated Glomerular Filtration Rate in Pima Indians With Type 2 Diabetes [29]	DM2	837	1982-1988	6,5%	-	**9,3%**
		1310	2001-2006	6,6%	-	**17,2%**
Development and Progression of Renal Insufficiency With and Without Albuminuria in Adults With Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Study [41]	DM1	1439	Média 19 anos	89 (6,2%)	21	**23,6%**
Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes [39]	DM2	10640	Média 4,3 anos	2033 (19,1%)	1252	**61,6%**
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) [32]	DM2	3983	-	920 (23,1%)	506	**55%**
Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes U.K. Prospective Diabetes Study 74 [42]	DM2	4006	Média 15 anos	1132 (28%)	575	**51%**

Alterações Histológicas da Doença Renal Diabética

Alterações Histológicas Típicas da Nefropatia Diabética

As alterações morfológicas podem ser glomerulares, tubulointersticiais e/ou vasculares, sendo que na nefropatia diabética há um predomínio clássico das lesões glomerulares.

Classicamente, a primeira alteração a ocorrer, poucos anos após o início da doença, é o espessamento da membrana basal glomerular (MBG). Ao nível das células mesangiais, ocorre hipertrofia e proliferação, com aumento da produção de proteínas da matriz. Isto provoca expansão mesangial e mesangiólise (degeneração focal de células e de matriz mesangial) e, por fim, glomerulosclerose. A glomerulosclerose pode ser nodular (com presença de nódulos de *Kimmelstiel-Wilson*) e difusa. A nível dos podócitos, há rearranjos no citoesqueleto, apoptose, espessamento, retração e achatamento, diminuição da motilidade, aumento da formação de junções intercelulares, diminuição do comprimento dos "*slit diaphragm*" e descolamento. [43] [44]

A nível vascular, a hialinose arteriolar (tanto da arteríola aferente como da eferente) é uma lesão muito típica. A nível tubular, a persistência da hiperglicemia provoca fibrose tubulointersticial e atrofia tubular. [43] [44]

Foi proposto um sistema de classificação patológica por *Taevert* e pela *Renal Pathology Society* de modo a estadiar as lesões glomerulares da nefropatia diabética. [45]

Tabela II: Classificação Patológica segundo a RPS. Adaptado de [Pathologic classification of diabetic nephropathy] [45]

I	Espessamento da Membrana Basal Glomerular >395 nm no sexo feminino >430 nm no sexo masculino
II	Expansão Mesangial >25%
IIa	Expansão Mesangial Moderada (mesângio < lúmen capilar)
IIb	Expansão Mesangial Severa (mesângio > lúmen capilar)
III	Esclerose Nodular
IV	Nefropatia Diabética Avançada (Glomerulosclerose global em > 50% dos glomérulos, com lesões das classes I-III)

Apresentação Histológica da Diabetes Mellitus do Tipo 1

Os dois subtipos de DM têm por base mecanismos fisiopatológicos distintos, o que se reflete, entre outros fatores, na expressão histológica da doença renal diabética.

No caso da DM1, há um predomínio clássico das lesões glomerulares: inicialmente com o espessamento da MBG (aproximadamente 2 anos após o estabelecimento da doença) e posteriormente com expansão mesangial, formação de nódulos de *Kimmestiel-Wilson* (habitualmente em fases avançadas, mas podem estar presentes ainda no estadio de normoalbuminúria) e hialinose arteriolar. As alterações ao nível da junção glomérulo-tubular estabelecem-se normalmente em fase de proteinúria estabelecida. As lesões tubulo-intersticiais ocorrem também em fases de doença avançada, contribuindo para a progressão para ESRD. [46]

Demonstrou-se que tanto na DM1 como na DM2 a inflamação e fibrose intersticial conduzem a alterações microvasculares pós-glomerulares, aumentando a resistência do fluxo sanguíneo renal cortical e contribuindo desta forma para a redução da perfusão glomerular. Isto justifica o facto de a fibrose intersticial ser um co-determinante de perda de função e um fator de mau prognóstico renal na diabetes. [47] [48]

No caso da DM1, a evolução da doença tende a ser mais linear, e é rara a presença de esclerose glomerular global, fibrose intersticial ou arteriopatia na ausência de glomerulopatia avançada.[49]

O parâmetro morfológico que melhor se relaciona com o declínio da função renal é a expansão mesangial, pela acumulação de matriz, pois conduz a uma significativa diminuição da área de filtração glomerular. [50] [51] Da mesma forma, a excreção urinária de albumina também se parece relacionar com o volume mesangial. [52]

No entanto, já foi demonstrada alguma variabilidade ao nível da correlação histológica/clínica, com a possibilidade de alguns pacientes com normoalbuminuria e diminuição da GFR apresentarem glomerulopatias avançadas. [53]

Apresentação Histológica na Diabetes Mellitus do Tipo 2

Já no caso da DM2, a expressão histológica da doença renal diabética tende a ser bastante mais heterogénea, sendo que se tem vindo a verificar, em estudos com realização de biópsias renais, que a presença de lesões típicas de nefropatia diabética é bem menos comum, comparativamente ao observado na DM1.

Por um lado, alguns estudos demostraram uma incidência significativa de pacientes com albuminúria moderada ou proteinúria com estruturas glomerulares normais ou praticamente normais. Perante achados ao nível da microscopia ótica, *Fioretto* et al. demostrou que 10/34 dos pacientes com microalbuminúria estudados tinham morfologia normal e *Parving* et al. demonstrou que 4/35 dos pacientes estudados com proteinúria estabelecida não tinham alterações glomerulares. [49] [54] *Moriya* et al. demonstrou valores de espessura da MBG semelhantes nos 3 estadios clínicos (A1, A2 e A3), embora os pacientes com proteinúria estabelecida apresentassem valores de volume mesangial superiores comparativamente aos estádios A1 e A2 de albuminúria.[55]

Embora o mecanismo através do qual se desenvolve albuminúria em pacientes com estruturas glomerulares normais não seja totalmente compreendido, coloca-se a hipótese que se trate de uma disfunção endotelial generalizada. [49]

Por outro lado, na DM2, uma parte dos pacientes parece apresentar padrões de lesão atípicos, com um atingimento glomerular vestigial ou mesmo nulo, mas com lesões desproporcionalmente severas a nível tubular, intersticial e/ou vascular.

Na sequência de um estudo desenvolvido em pacientes com DM2 e albuminúria moderada, e perante o leque de apresentações histológicas, *Fioretto* et al criou um sistema de classificação dos

achados ao nível da microscopia ótica para as biópsias renais, através de um sistema de 3 categorias [49] :

Categoria CI: Estrutura normal ou praticamente normal, com alterações mínimas a nível mesangial, tubulo-intersticial ou arteriolar;

Categoria CII: Alterações típicas de nefropatia diabética com alterações proporcionais a nível glomerular, tubulo-intersticial e arteriolar;

Categoria CIII: Alterações atípicas, com alterações glomerulares vestigiais ou nulas, mas com outras alterações desproporcionalmente severas:

(a) Atrofia tubular, espessamento da membrana basal tubular e fibrose intersticial;
(b) Hialinose arteriolar glomerular avançada (frequentemente associada à aterosclerose dos grandes vasos);
(c) Glomerulosclerose global (>25%) na ausência ou com ligeira expansão mesangial (índice de expansão mesangial <0,5).

Os resultados deste estudo foram surpreendentes, com 41,2% das biópsias dos pacientes com DM2 e albuminúria A2 a serem enquadrados na categoria das alterações atípicas (CIII). [49]

Este sistema de classificação foi utilizado em mais publicações, nomeadamente num estudo mais recente, conduzido no sentido de estudar as diferenças das lesões renais em pacientes com DM2 e doença renal crónica (eGFR <60 ml/min/1,73m^2) com albuminúria A1, A2 e A3, respetivamente. [56]

Os resultados demonstraram que o padrão de lesão típico de nefropatia diabética (padrão CII) é progressivamente mais frequente com o avançar do estadio clínico de albuminúria, sendo que esta a classificação foi atribuída a 22/23 dos pacientes com albuminúria A2 e A3. Por outro lado, a categoria CIII foi sobretudo evidente no estadio de normoalbuminúria, com 3/8 destes pacientes a serem assim categorizados. Isto significa que as alterações estruturais que acompanham o declínio de eGFR sem aumento da proteinúria incluem não só a expansão mesangial mas também alterações tubulointersticiais e vasculares. [56]

É ainda importante referir que 7/8 dos pacientes com normoalbuminúria apresentavam graus variados de arteriosclerose (com grau máximo de severidade naqueles enquadrados na categoria CIII), o que coloca a hipótese de que a idade, os valores de pressão arterial e a doença vascular intrarenal contribuam para a patogénese da doença renal, especialmente para as nefropatias atípicas particularmente frequentes no fenótipo não-albuminúrico. [56]

Esta tendência foi corroborada noutra publicação, que estudou a expressão histológica de 15 pacientes com DM2, normoalbuminúria e doença renal crónica e constatou que 60% dos mesmos se enquadravam na categoria CIII. [57]

Para além disto, *Fioretto* et al. demonstrou que a presença concomitante de retinopatia diabética, especialmente o subtipo proliferativo, parece estar mais frequentemente associada à categoria CII. [49] Este achado é facilmente explicado tendo em conta que ambos os processos patológicos (retinopatia e glomerulopatia diabética) são marcadores de atingimento microvascular da diabetes e tendem a ocorrer de forma concomitante. Este raciocínio vai de encontro à maior prevalência de retinopatia no fenótipo albuminúrico, anteriormente descrita neste trabalho.

Já foi demonstrado que, mesmo na DM2, a presença de lesões glomerulares clássicas, especialmente a expansão mesangial, a esclerose glomerular global, o aumento do volume glomerular, o apagamento dos pedicelos, a redução da densidade da área de filtração glomerular consequente e a diminuição das fenestrações endoteliais são fatores preditivos para a diminuição da função renal. [58] Foi também já demonstrado que esta relação entre o declínio da GFR e a diminuição da área de filtração glomerular está presente mesmo em estádios de albuminúria A1 e A2. [59] No entanto, as alterações estruturais que acompanham o declínio de eGFR sem aumento da proteinúria incluem não só a expansão mesangial mas também alterações tubulointersticiais e vasculares.[56]

A etiologia da albuminúria na DM2 parece ser mais complexa, com menor relação com alterações glomerulares como espessamento da MBG e expansão mesangial e maior relação com diminuição da densidade podocitária glomerular e o apagamento dos seus prolongamentos. [60] [61] Estes mecanismos podem justificar em parte a ausência de glomerulopatia clássica em parte dos diabéticos tipo 2 com albuminúria.

Ao contrário do observado na DM1, na DM2 demonstrou-se a possibilidade de presença de atrofia tubular mesmo com graus baixos de proteinúria, constituindo mais um mecanismo que pode condicionar a perda de função renal. [56]

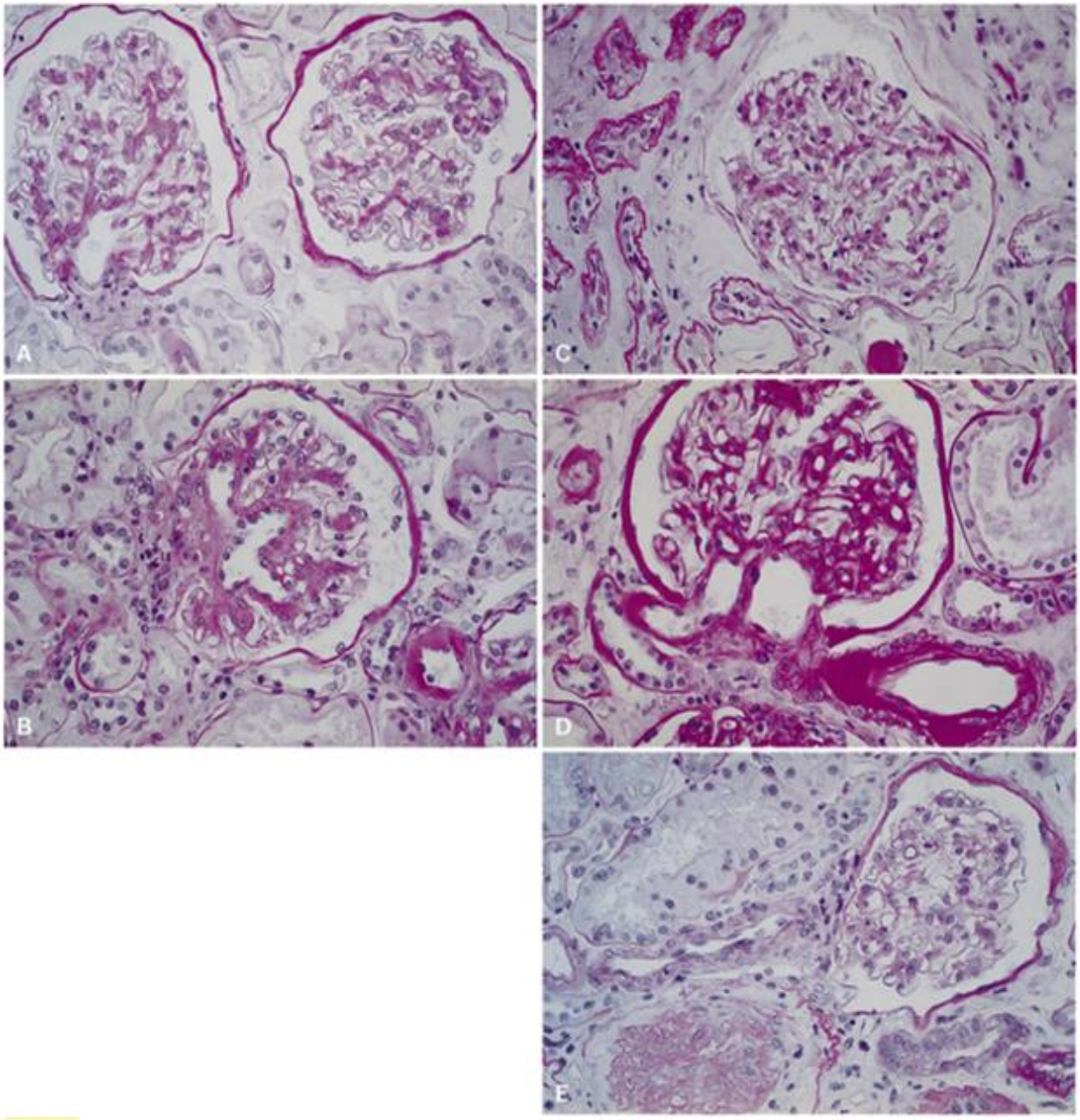


Figura 2: Imagens de Biópsias Renais em Pacientes com DRD. Imagem retirada com autorização de [Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria] [49]

- *A- Glomérulo de paciente classificado na categoria CI (glomérulo praticamente normal com expansão mesangial mínima)*
- *B- Glomérulo de paciente classificado na categoria CII (nefropatia diabética bem estabelecida com expansão mesangial difusa, hialinose arteriolar avançada e fibrose intersticial média)*
- *C- Glomérulo de paciente classificado na categoria CIII (a) (estrutura glomerular praticamente normal com espessamento da membrana basal tubular, atrofia tubular e fibrose intersticial severa)*
- *D- Glomérulo de paciente da categoria CIII (b) (expansão mesangial média e hialinose arteriolar severa, tanto da arteríola aferente como da eferente)*
- *E- Glomérulo de paciente da categoria CIII (c) (estrutura praticamente normal num glomérulo, com o adjacente a demonstrar esclerose glomerular global)*

Importância da Biópsia Renal no Diagnóstico de Doença Renal Diabética

Perante uma evolução clínica típica que levante a suspeita do desenvolvimento de nefropatia diabética, a biópsia renal não é comumente realizada. [46]

As indicações para a realização de biópsia renal como ferramenta diagnóstica nos pacientes diabéticos são atualmente assunto de debate, sendo que, como ainda não há consenso, este procedimento é normalmente realizado tendo em conta as suspeitas clínicas de cada profissional, usualmente no contexto de evoluções clínicas atípicas: aparecimento súbito de proteinúria na faixa nefrótica em pacientes com curta duração de doença, presença de hematúria, sedimento urinário ativo, ausência da coexistência de outras lesões microvasculares como retinopatia ou ausência/ elevação pouco significativa da proteinúria em pacientes diabéticos com doença renal crónica. [36 62]

Alguns autores defendem várias utilidades da biópsia renal nomeadamente na compreensão dos diferentes fenótipos clínicos, na avaliação prognóstica e na compreensão da resposta às diferentes terapias.

A avaliação prognóstica baseia-se no princípio já demonstrado de que os pacientes com lesões glomerulares menos acentuadas têm por norma uma menor taxa de declínio da eGFR e maior tendência para a estabilidade clínica ou mesmo para a reversão de albuminúria moderada para normoalbuminúria. [46 63] Por outro lado, foi já demonstrado que certas alterações patológicas como lesões nodulares, lesões exsudativas e mesangiólise representam marcadores de mau prognóstico renal, especialmente em pacientes ainda em estádios de baixo risco de doença renal crónica.[64]

A realização de biópsia renal permite ainda a identificação da chamada doença renal não diabética (DRND), uma realidade cada vez mais comum, especialmente no caso da DM2. [36] Uma meta-análise realizada recentemente demonstrou que a prevalência de DRND é bastante significativa dentro da população diabética, podendo atingir, na forma isolada, até 83% de todos os diagnósticos. Já as formas mistas de DRD + DRND podem atingir uma prevalência de até 45.5%. No entanto, é importante ter em conta que estes resultados estão provavelmente enviesados pelo facto de, na maioria dos casos, as biópsias terem sido realizadas no contexto de evoluções clínicas atípicas. A nefropatia de IgA foi a entidade de DRND mais comumente identificada, seguindo-se a nefropatia membranosa e a glomerulosclerose focal e segmentar. [62]

No entanto, mesmo perante todas as vantagens supramencionadas, é importante referir que a realização de uma biópsia renal é um procedimento invasivo e não isento de complicações (nomeadamente hemorragia), implicando uma observação médica posterior durante pelo menos 24 horas. [35]

Um dos desafios para o futuro ao nível do diagnóstico da doença renal diabética é o desenvolvimento de biomarcadores, séricos e/ou urinários, que permitam uma deteção precoce da doença, nomeadamente a deteção das lesões morfológicas difusas, intersticiais e vasculares, que já demonstraram poder estar presentes numa grande porção dos pacientes em estadios clínicos iniciais. [65]

Mecanismos Fisiopatológicos da Hiperglicemia a Nível Renal

Vias de Patogénese Convencionais

A hiperglicemia provoca alterações hemodinâmicas, metabólicas, inflamatórias e isquémicas, sendo que a via final é a fibrose renal.

A nível de alterações hemodinâmicas, ocorre uma vasodilatação da arteríola aferente e uma vasocontrição da arteríola eferente, provocando uma hipertensão e hiperfiltração glomerular, com consequente esclerose glomerular. A vasoconstrição da arteríola aferente é provocada, por um lado, pela elevação de alguns mediadores como IGF-1 (*insuline-like growth factor 1*), glucagon, NO (*nitric oxide*), VEGF (*vascular endotelial growth factor*) e prostaglandinas de forma secundária à hiperglicemia. Adicionalmente, é também provocada por um mecanismo de *feedback* tubuloglomerular desencadeado pela diminuição do aporte de cloreto de sódio à mácula densa do túbulo distal. Isto ocorre pelo aumento da reabsorção de glicose e ácido clorídrico pelo transportador SGLT2 no contexto da maior filtração renal de glicose. Paralelamente, a hiperprodução de angiotensina II provoca a vasodilatação da arteríola aferente. [66] [67]

A hiperglicemia e a resistência à insulina, de forma independente, provocam também uma disfunção endotelial através de mecanismos intracelulares como produção de ROS (*reactive oxygen species*), de PKC (*protein kinase C*) e de AGEs (*advanced glycation end products*). [66] [43]

A nível isquémico e inflamatório, por diminuição do NO e aumento de ROS, AGEs, TNF (*tumor necrosis factor*) e NF-κB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer*), por interações do sistema

imune inato e por alterações na estabilidade do HIF (*hypoxia-inducible factor*), ocorre apoptose podocitária, fibrose tubulointersticial e atrofia tubular. [66] [67]

Por último, a hiperativação do SRAA contribui para a expansão mesangial e também para os processos de fibrose tubulointersticial e atrofia tubular.[66] [67]

Papel da Memória Metabólica na Patogénese

Há um fenómeno cada vez mais estudado denominado memória metabólica e que diz respeito aos efeitos a longo prazo do grau de controlo glicémico ao nível nas complicações da diabetes, nomeadamente da DRD. Os mecanismos de memória metabólica incluem a formação de AGEs e os fenómenos epigenéticos: metilação do DNA (ácido desoxirribonucleico), modificações ao nível das histonas, do RNA (ácido ribonucleico) não-codificante (ncRNA) e alterações conformacionais cromossómicas. [68]

Os fenómenos epigenéticos consistem em alterações persistentes na expressão genética, resultando em alterações nos fenótipos clínicos, mas que ocorrem sem alterações nas sequências de DNA. Como estas alterações epigenéticas têm efeitos a longo prazo, têm um papel preponderante na memória metabólica. [68]

Já foram demonstrados fenómenos de hipometilação genética ao nível dos túbulos de pacientes com DRD e já se relacionaram fenómenos de hipermetilação com a proteção da podocitopatia. [68] Estes estudos demonstram a importância da metilação do DNA na regulação genética relacionada com a DRD, constituindo um possível futuro alvo terapêutico. [66]

As modificações ao nível das histonas (acetilação e metilação) também se parecem relacionar com a expressão de alguns genes relacionados com a DRD, o que demonstra também um contributo deste fenómeno para a memória metabólica. [68]

Por outro lado, as moléculas de miRNA (micro RNA), exemplo de ncRNA, regulam a expressão genética através de mecanismos transcricionais e pós-transcricionais. Uma das moléculas de miRNA mais estudadas na relação com a DRD é a miRNA-192, parecendo existir uma desregulação da sua expressão, provavelmente relacionada com um *"downstreaming"* pelo fator TGF-β (*transforming growth factor* β). [66] [69] Foi ainda relacionada positivamente com o valor de eGFR e negativamente com a fibrose e com a excreção urinária de albumina. Por outro lado, o miRNA-320c urinário parece relacionar-se positivamente com o ACR e negativamente com o eGFR, acompanhando a progressão

clássica da DRD. Isto coloca a hipótese de que os miRNA possam representar futuros biomarcadores urinários de DRD. [68]

Assim, os fenómenos de memória metabólica parecem representar, por um lado, vias promissoras de tratamento futuro da DRD e, por outro, possíveis vias de desenvolvimento de novos biomarcadores. [43] [68]

Outros Mecanismos Patogénicos

Para além das vias convencionais de lesão e da memória metabólica, a hiperglicemia induz ainda modificações genéticas, alterações a nível da autofagia podocitária e disfunção mitocondrial.

Um exemplo de modificação genética é ao nível da diminuição do fator transcripcional Nrf2 (*nuclear factor erythroid-derived 2 - like 2*), sendo que na ausência de doença este fator tem um efeito protetor ao nível da deposição de matriz mesangial. A autofagia podocitária tem um efeito protetor da DRD promovendo a manutenção da homeostase intracelular, pela regulação de algumas vias, nomeadamente: mTOR (*mammalian target of rapamycin*) e sistema de conjugação Atg (*autophagy-related protein*). A hiperglicemia desregula esta homeostase. Por último, a disfunção mitocondrial promove a ativação das vias de inflamação e de disfunção vascular. [66]

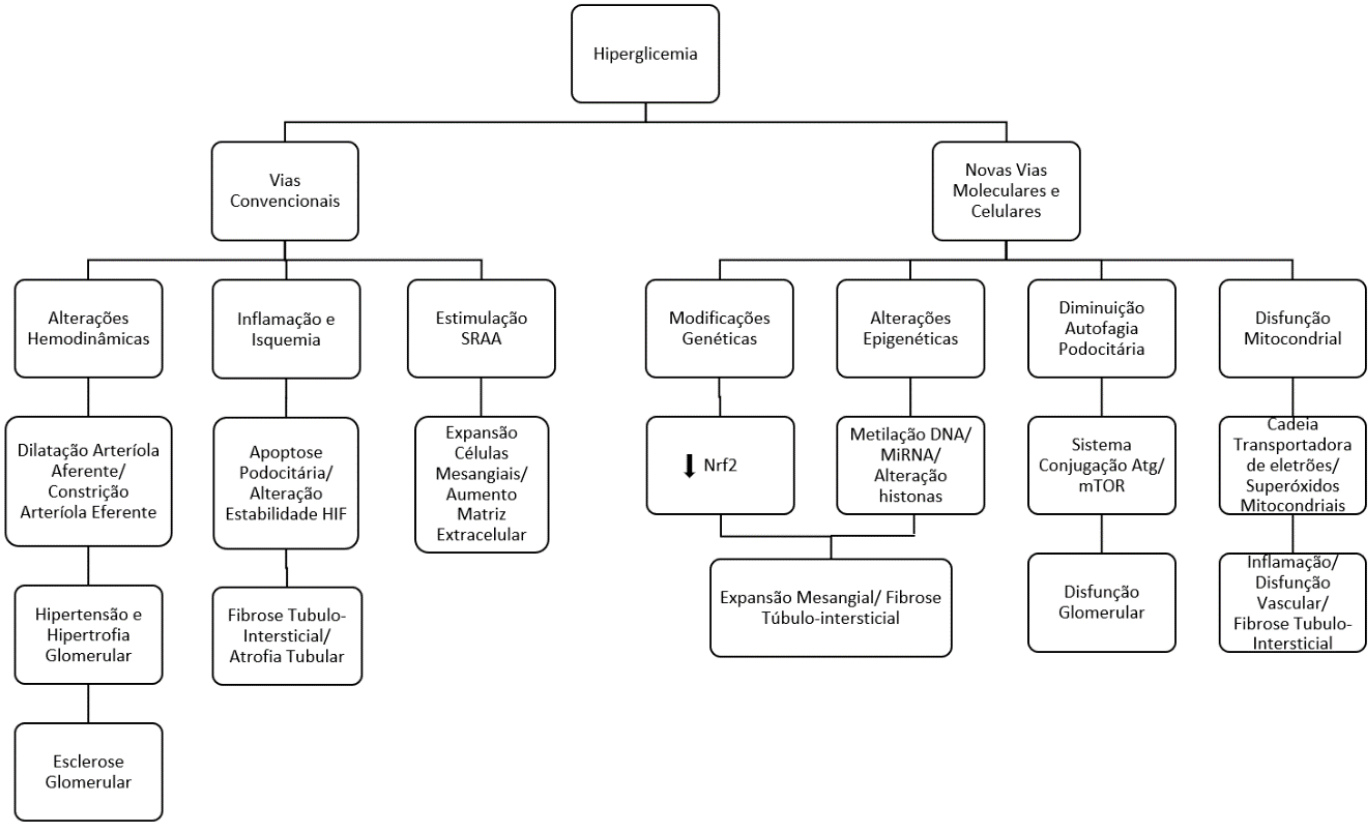


Figura 3: Fisiopatologia da Hiperglicemia a Nível Renal. Imagem adaptada de [Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease] [66]

Entidades Clínicas Adicionais de Lesão Renal na Diabetes

A abrangência do termo "doença renal diabética" é algo que ainda não é completamente consensual. Em termos histológicos, este termo pretende englobar todos os casos em que, pelo menos em parte, os achados histológicos são característicos da diabetes, mas que pode ter, adicionalmente, influência de outros fatores. Já o termo nefropatia diabética corresponde aos achados histológicos predominantemente típicos, correspondendo a uma entidade específica dentro do conceito mais abrangente de doença renal diabética. [70(p)]

Vários estudos enfatizam a relação entre a *diabetes mellitus* e outras patologias, nomeadamente a hipertensão arterial, a dislipidemia e a obesidade. Esta associação, conhecida como síndrome metabólica, predispõe os doentes diabéticos, especialmente com DM2, para a ocorrência de lesões renais para além daquelas condicionadas somente pela hiperglicemia. [32 40] Por exemplo, pacientes com diabetes e hipertensão arterial têm risco aumentado de achados de nefrosclerose hipertensiva e a dislipidemia predispõe para doença renal aterosclerótica. [40 71 37] A embolia por colesterol também pode representar um mecanismo de perda de função renal, sendo que, nestes pacientes, se deve sempre equacionar muito os riscos e benefícios a longo prazo da realização de procedimentos endovasculares como cateterizações cardíacas. [72]

Para além disto, os pacientes diabéticos têm risco aumentado para nefrites tubulointersticiais provocadas por fármacos e para outros episódios de lesão renal aguda. [36 40] Todos estes mecanismos patológicos representam mecanismos adicionais de perda de função renal na diabetes.

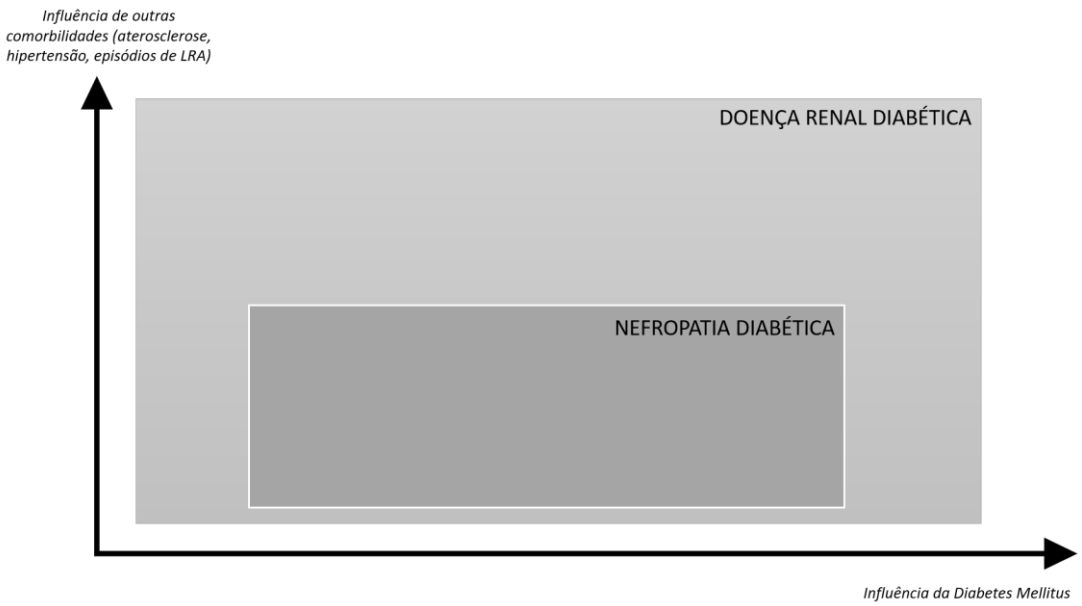


Figura 4: Extensão Clínica da DRD. Imagem adaptada de [Mechanisms of metabolic memory and renal hypoxia as a therapeutic target in diabetic kidney disease] [68]

O Papel da Hipertensão e da Aterosclerose

Como já foi referido neste trabalho, é muito comum, no caso da DM2, a presença de lesões intersticiais (infiltração e fibrose), vasculares (hialinose arteriolar e arteriosclerose) e de atrofia tubular em estadios iniciais de doença renal diabética. Um estudo comparou a apresentação histológica da diabetes e da nefrosclerose hipertensiva e concluiu que, em fases de elevação pouco significativa da albuminúria e de eGFR preservado, os achados histológicos relativos às lesões intersticiais, à atrofia tubular e às lesões vasculares são semelhantes. Isto indica que a hipertensão arterial pode influenciar as alterações patológicas em fases iniciais de doença renal diabética. [70]

Por outro lado, a aterosclerose sistémica também parece contribuir para a progressão DRD. Já foi demonstrada uma relação inversa entre o valor de eGFR e a idade, o índice de resistência das artérias interlobares renais e alguns marcadores de aterosclerose sistémica: espessura média da íntima e rigidez da carótida. [73] [74] Conclui-se que a redução na GFR nos pacientes com DM2 pode estar associada à aterosclerose sistémica, de uma forma independente do valor de albuminúria. Estes resultados não são surpreendentes tendo em conta que a diabetes é, só por si, um fator de risco forte para a aterosclerose, assim como a idade avançada. [73]

O IMC aumentado demonstrou também ser fator de risco independente para o aumento do índice de resistência arterial renal, o que demonstra a contribuição da obesidade para aterosclerose. [74]

A arteriosclerose sistémica pode ter como repercussão a estenose aterosclerótica da artéria renal. Estudos apontam para prevalências entre 30-40% de estenose da artéria renal (*renal artery stenosis*, RAS) dentro da população com DM2, hipertensão e/ou alteração da função renal. Adicionalmente, a presença de RAS pode condicionar, por si, o desenvolvimento de hipertensão, de isquemia e alterações a nível do parênquima renal. A presença de RAS subcrítica (com um grau de obstrução de <65%) já demonstrou inclusivamente representar mais um fator contribuidor para a progressão da falência renal nestes pacientes. [75] [76]

O diagnóstico de RAS deve ser sobretudo equacionado no contexto de hipertensão de difícil controlo. A sua deteção é muito importante pelas implicações que tem a nível do tratamento. A lesão renal pode agravar-se com o uso de inibidores do SRAA concomitante com RAS, pela destabilização hemodinâmica. [75] [77] Por esta razão, elevações da creatinina >30% após início desta terapêutica obrigam à exclusão de RAS, assim como de outras causas de lesão renal aguda ou de depleção de volume. [6]

Vários autores sugerem que pacientes com DM2, hipertensão não controlada e doença renal crónica sejam submetidos a um *screening*, nomeadamente com angiorressonância tri-dimensional, de modo a descartar a presença de RAS. [76]

Assim, concluímos que a lesão renovascular na doença renal diabética vai mais além do atingimento microvascular. O dano capilar leva à glomerulopatia diabética, enquanto a lesão das grandes artérias resulta em aterosclerose renovascular, com ou sem ateroembolismo. Adicionalmente, as lesões das artérias de médio calibre podem ser secundárias ao desenvolvimento de hipertensão na DM2.[77]

O Papel da Obesidade

A obesidade e a síndrome metabólica predispõem à DM2 e, consequentemente, ao desenvolvimento de DRD.

A obesidade, por si, causa alterações renais específicas, nomeadamente hipertrofia glomerular e uma forma específica de FSGS (*focal segmental glomerulosclerosis*): ob-FSGS (*obesity-associated FSGS*). [78] [79] Curiosamente, alguns achados histológicos, nomeadamente a nível da microscopia eletrónica, são muito semelhantes aos da ND: apagamento dos pedicelos e diminuição da densidade podocitária. Em ambas as entidades (ND e ob-FSGS), as perdas podocitárias têm um

papel muito importante na progressão da doença, nomeadamente no desenvolvimento de albuminúria. [44]

O Papel dos Episódios de Lesão Renal Aguda

A diabetes *mellitus* representa, por si, um fator de risco independente para o desenvolvimento de lesão renal aguda. Um estudo observacional recente aponta para um risco quase 5 vezes superior dos pacientes com DM2 para episódios de LRA, relativamente aos controlos não-diabéticos.[80]

Estes episódios podem ocorrer em vários contextos, nomeadamente após realização de um procedimento cirúrgico (nomeadamente cirurgias cardíacas), após exposição a agentes de contraste (nomeadamente por cateterização cardíaca ou arteriografia femoral) ou por ação de alguns fármacos. [81 82 83 84 85 86 87]

Um estudo muito recente, demonstrou que pacientes com DRD que sofreram episódios de LRA apresentavam taxas de declínio anual de eGFR superiores relativamente aos pacientes com DRD que não sofreram estes episódios.[88] Estudos prévios tinham já demonstrado que de facto, no contexto da DM, a ocorrência de episódios de LRA aumentava o risco de DRC avançada (estadio 4) de forma independente de outros fatores, e de uma forma cumulativa a cada episódio. [89 90]

As etiologias mais comuns de desenvolvimento de LRA na população diabética parecem ser a sépsis, o síndrome cardio-renal e as nefrites provocadas por fármacos. Outras causas possíveis são as pré-renais, as obstrutivas e causadas por meios de contraste. [88]

A patofisiologia da nefropatia induzida por fármacos é complexa e pode envolver alterações hemodinâmicas, lesão tubular, inflamação intersticial, deposição de cristais, entre outros mecanismos. Alguns fármacos associados a risco de toxicidade celular tubular e nefrite intersticial são os antibióticos (nomeadamente aminoglicosídeos, β-lactâmicos, quinolonas, rifampicina, vancomicina), anfotericina B, aciclovir, alopurinol, entre outros. Por outro lado, fármacos como IECAs, ARA IIs e AINEs (anti-inflamatórios não esteróides) podem provocar dano pela alteração da hemodinâmica intraglomerular. [91 92] A diabetes por si já demonstrou ser um fator de risco para o desenvolvimento de nefrotoxicidade por fármacos, nomeadamente por aminoglicosídeos. Para além disto, o uso simultâneo de vários agentes nefrotóxicos aumenta este risco de lesão. [93 94]

A lesão renal aguda provocada por agentes de contraste (CIAKI, *contrast-induced acute kidney injury*) está estudada essencialmente para os agentes de contraste iodados. A sua administração provoca essencialmente um efeito isquémico através de vários mecanismos, nomeadamente

vasoconstrição da arteríola aferente. A diabetes, mesmo na ausência de lesão renal, pode aumentar o risco de CIAKI, potenciando a progressão da doença renal diabética. [95]

Mecanismos de Suscetibilidade e Má Adaptação do Rim Diabético à Lesão Renal Aguda

As células renais na diabetes são de facto mais suscetíveis a episódios de LRA, devido a variados mecanismos, sendo que há também maior suscetibilidade para a manutenção das lesões de episódio para episódio de LRA. Isto explica-se tendo em conta que, no contexto desta doença sistémica, a reparação tecidular está comprometida, ocorrendo uma reparação mal-adaptativa, com fibrose tubulo-intersticial irreversível, com eventual progressão para doença renal crónica e doença renal terminal. [81]

A nível endotelial, existe, na ND, uma diminuição do NO (fator de relaxamento endotelial) e um aumento da ET-1 (*endothelin-1*) (vasoconstritor), o que justifica a maior suscetibilidade destes pacientes a estímulos que provocam vasoconstrição, nomeadamente LRA induzida por produtos de contraste. [88] [95]

Por outro lado, a integridade entre as células endoteliais peritubulares e os pericitos representa um componente essencial à estabilização dos vasos sanguíneos. Após um episódio de LRA, ocorre transformação dos pericitos em miofibroblastos, condicionando respostas de fibrose, lesão tubular e lesão endotelial dos capilares peritubular. De facto, perante uma disfunção endotelial já condicionada pela ND, a perda de integridade entre o endotélio e os pericitos facilita a fibrose e a eventual progressão para DRC. [81]

A nível da disfunção tubular, é compreensível que lesões tubulares agudas repetidas conduzam também a inflamação intersticial importante, fibrose e, eventualmente, DRC. O facto de, na ND, haver de base uma "upregulation" de HIF-1, fator ativado nos estados de hipóxia e que condiciona fibrose, pode explicar o maior dano celular tubular durante a LRA. Também, o estado inflamatório de base condicionado pela ND (nomeadamente por elevação de citocinas como a TNF-α, a (IL)-1 (interleucina) e a IL-6) predispõe ao agravamento do estado inflamatório provocado pela LRA. [81] [88]

Por último, a nível da disfunção podocitária na ND, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona já demonstrou estar na base deste processo patológico. Durante um episódio de LRA, há também ativação deste sistema, o que também pode potenciar a progressão da apoptose podocitária da ND. [81]

Biomarcadores de Doença Renal Diabética

Como já discutido neste trabalho, com a alteração no paradigma da história natural da DRD, a albuminúria é atualmente considerada um marcador dinâmico de lesão, não constituindo, assim, o melhor indicador de progressão da DRD. Por outro lado, a proteinúria nem sempre acompanha esta progressão, sendo que também não é sensível como marcador da doença. Surge assim o desafio de estudar novos biomarcadores que permitam fazer uma estratificação de risco de progressão da DRD em estadios ainda iniciais. Já foram propostos vários biomarcadores para a DRD, tanto séricos como urinários. [96] Alguns deles encontram-se listados na tabela II.

Até ao momento, os que expressaram melhores resultados como preditores da progressão da DRD foram: o TNFR1 (*tumor necrosis factor receptor*), o TNFR2 e o KIM-1 (*kidney injury molecular*). De facto, estes marcadores demonstraram estar fortemente associados com o declínio da função renal, de uma forma independente de outros fatores (nomeadamente da albuminúria). [97] [98] [99]

Tabela III: Possíveis Futuros Biomarcadores de DRD

Séricos	**Urinários**
• TNF α • TNFR (1 e 2) • IL-6 • *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) • KIM-1 • Proteína C Reativa (PCR)	• Colagénio tipo IV • *Connective tissue growth factor* (CTGF) • miRNA-320c

Conclusão

A nefropatia diabética, conhecida complicação microvascular da diabetes, cuja história natural foi inicialmente descrita por *Kussman* e estadiada por *Mogensen*, deixou de ser considerada a única forma de atingimento renal da diabetes. De facto, atualmente, é considerada apenas uma das entidades clínicas de uma síndrome maior, denominada Doença Renal Diabética.

Assistiu-se, nas últimas décadas, a uma mudança no paradigma da história natural do atingimento renal da diabetes, especialmente nos pacientes com DM2: por um lado, a albuminúria já não é obrigatoriamente considerada marcador de uma nefropatia diabética estabelecida, existindo a possibilidade de regressão para normoalbuminúria, e por outro, alguns pacientes evoluem para DRC sem desenvolver albuminúria, ou com elevações pouco significativas (fenótipo não-albuminúrico da DRD).

Esta mudança na história natural da DRD associa-se possivelmente à maior adesão da população diabética ao controlo farmacológico, nomeadamente com os inibidores do SRAA (fármacos com resultados excelentes ao nível da evolução da albuminúria) e com os fármacos de controlo glicémico, tensional e de perfil lipídico. Assim, o melhor controlo metabólico pode desmascarar a contribuição de outros fatores, para além da hiperglicemia, para o desenvolvimento de DRC em pacientes diabéticos.

A nível histológico, o paradigma também se parece ter alterado: se por um lado, a ND clássica é caracterizada por um atingimento predominantemente glomerular, com algum contributo de fibrose intersticial e atrofia tubular (em estadios mais avançados), estudos mais recentes admitem percentagens significativas de pacientes com apresentações atípicas: atingimento glomerular vestigial ou nulo, com alterações desproporcionalmente severas a nível intersticial, tubular e/ou vascular. Estas apresentações histológicas atípicas parecem ser mais comuns na DM2 e, em particular, no fenótipo não-albuminúrico.

Estas alterações paradigmáticas levantam várias questões, nomeadamente acerca da patogénese por trás das apresentações clínico/histológicas não clássicas da DRD.

O efeito da hiperglicemia a nível renal já foi amplamente estudado, provocando essencialmente alterações hemodinâmicas e de inflamação/isquemia. No entanto, a ciência está constantemente em evolução e novas vias de patogénese têm sido descritas, nomeadamente ao nível de alterações genéticas e epigenéticas.

Por outro lado, cada vez mais se considera a DM, em particular a DM2, como parte da síndrome metabólica, em conjunto com a hipertensão arterial, a dislipidemia e a obesidade, valorizando-se a possível contribuição destas comorbilidades para o efeito renal da diabetes. Esta ideia é corroborada pelos achados frequentes de aterosclerose entre os pacientes com apresentações histológicas atípicas.

Adicionalmente, os pacientes diabéticos são particularmente suscetíveis a episódios de LRA por múltiplas causas, com possível evolução para fibrose túbulo-intersticial irreversível, por mecanismos de má adaptação e, eventualmente, para DRC. Estes episódios podem contribuir para os achados de fibrose túbulo-intersticial das apresentações histológicas atípicas.

Um dos grandes desafios para o futuro é, sem dúvida, o desenvolvimento de novos biomarcadores que permitam fazer uma estratificação de risco de progressão da DRD em estadios ainda iniciais.

Como súmula final, podemos dizer que a DRD, pelo seu espectro de apresentação variado, é de facto mais do que uma doença única: pode entender-se como uma síndrome com múltiplos fenótipos, com ou sem albuminúria.

Referências

1. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(2):121-132. doi:10.1053/j.ackd.2017.10.011

2. Marshall SM. Natural History and Clinical Characteristics of CKD in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(3):267-272. doi:10.1053/j.ackd.2014.03.007

3. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(6):884-895. doi:10.1053/j.ajkd.2017.10.026

4. Kussman MJ, Goldstein H, Gleason RE. The clinical course of diabetic nephropathy. *JAMA*. 1976;236(16):1861-1863.

5. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(Supplement_2):64-78. doi:10.2337/diab.32.2.S64

6. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. :120.

7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. doi:10.1056/NEJM199309303291401

8. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):793-800. doi:10.1016/S2213-8587(14)70155-X

9. Intensive Diabetes Therapy and Glomerular Filtration Rate in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2011;365(25):2366-2376. doi:10.1056/NEJMoa1111732

10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-139. doi:10.1056/NEJMoa0808431

11. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572. doi:10.1056/NEJMoa0802987

12. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-1585. doi:10.1056/NEJMoa1001286

13. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(8):428-438. doi:10.1038/ncpneph0559

14. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2005;16(7):2170-2179. doi:10.1681/ASN.2004090763

15. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3):559-569. doi:10.1016/j.kint.2020.10.026

16. Ritz E. Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention Study (ROADMAP). *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121(5):145-147.

17. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. 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. doi:10.1056/NEJMoa011489

18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869. doi:10.1056/NEJMoa011161

19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456-1462. doi:10.1056/NEJM199311113292004

20. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2004;19(11):2784-2788. doi:10.1093/ndt/gfh470

21. Catena C, Novello M, Sechi LA. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;349(9):906-908; author reply 906-908.

22. Yamada T, Komatsu M, Komiya I, et al. Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycemic and blood pressure control: the Kashiwa study. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2733-2738. doi:10.2337/diacare.28.11.2733

23. Giorgino F, Laviola L, Cavallo Perin P, Solnica B, Fuller J, Chaturvedi N. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric Type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2004;47(6):1020-1028. doi:10.1007/s00125-004-1413-8

24. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106(6):672-678. doi:10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a

25. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care*. 2014;37(1):226-234. doi:10.2337/dc13-0985

26. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, et al. Microalbuminuria and the Risk for Early Progressive Renal Function Decline in Type 1 Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1353-1361. doi:10.1681/ASN.2006080872

27. Klimontov VV, Korbut AI. Albuminuric and non-albuminuric patterns of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):474-479. doi:10.1016/j.dsx.2018.11.014

28. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 2016;316(6):602-610. doi:10.1001/jama.2016.10924

29. Pavkov ME, Mason CC, Bennett PH, Curtis JM, Knowler WC, Nelson RG. Change in the distribution of albuminuria according to estimated glomerular filtration rate in Pima Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1845-1850. doi:10.2337/dc08-2325

30. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011;29(9):1802-1809. doi:10.1097/HJH.0b013e3283495cd6

31. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, et al. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019;42(5):891-902. doi:10.2337/dc18-1320

32. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment cO-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care*. 2009;32(8):1497-1502. doi:10.2337/dc08-2186

33. Laranjinha I, Matias P, Mateus S, et al. Diabetic kidney disease: Is there a non-albuminuric phenotype in type 2 diabetic patients? *Nefrología*. 2016;36(5):503-509. doi:10.1016/j.nefro.2016.03.025

34. Wu D, Xuan Y, Ruan Y, et al. Prevalence of macro- and microvascular complications in patients with type 2 diabetes and kidney disease with or without albuminuria in a single Chinese Diabetes Centre. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13(1):21-30. doi:10.1177/1479164115610247

35. 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(3):457-466. doi:10.1007/s00125-012-2796-6

36. Piccoli GB, Grassi G, Cabiddu G, et al. Diabetic Kidney Disease: A Syndrome Rather Than a Single Disease. *Rev Diabet Stud RDS*. 2015;12(1-2):87-109. doi:10.1900/RDS.2015.12.87

37. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, et al. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2018;72(5):653-661. doi:10.1053/j.ajkd.2018.02.364

38. Amin AP, Whaley-Connell AT, Li S, Chen S-C, McCullough PA, Kosiborod MN. The Synergistic Relationship Between Estimated GFR and Microalbuminuria in Predicting Long-term Progression to ESRD or Death in Patients With Diabetes: Results From the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2013;61(4):S12-S23. doi:10.1053/j.ajkd.2013.01.005

39. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2009;20(8):1813-1821. doi:10.1681/ASN.2008121270

40. Dwyer JP, Parving H-H, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study. *Cardiorenal Med*. 2012;2(1):1-10. doi:10.1159/000333249

41. Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1536-1543. doi:10.2337/dc09-1098

42. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006;55(6):1832-1839. doi:10.2337/db05-1620

43. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2015;1:15018. doi:10.1038/nrdp.2015.18

44. Amann K, Benz K. Structural renal changes in obesity and diabetes. *Semin Nephrol*. 2013;33(1):23-33. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.12.003

45. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2010;21(4):556-563. doi:10.1681/ASN.2010010010

46. 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. doi:10.1007/s40620-020-00797-y

47. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschütz O, Batz C, Müller CA, Müller GA. The pathogenesis of chronic renal failure in diabetic nephropathy. Investigation of 488 cases of diabetic glomerulosclerosis. *Pathol Res Pract*. 1991;187(2-3):251-259. doi:10.1016/s0344-0338(11)80780-6

48. Bader R, Bader H, Grund KE, Mackensen-Haen S, Christ H, Bohle A. Structure and function of the kidney in diabetic glomerulosclerosis. Correlations between morphological and functional parameters. *Pathol Res Pract*. 1980;167(2-4):204-216. doi:10.1016/S0344-0338(80)80051-3

49. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*. 1996;39(12):1569-1576. doi:10.1007/s001250050616

50. Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DE, Mauer SM. Cell and matrix components of the glomerular mesangium in type I diabetes. *Diabetes*. 1992;41(6):679-684. doi:10.2337/diab.41.6.679

51. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest*. 1984;74(4):1143-1155. doi:10.1172/JCI111523

52. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Mauer M. Sequential renal biopsies in insulin-dependent diabetic patients: structural factors associated with clinical progression. *Kidney Int*. 1995;48(6):1929-1935. doi:10.1038/ki.1995.493

53. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes*. 2003;52(4):1036-1040. doi:10.2337/diabetes.52.4.1036

54. Parving HH, Gall MA, Skøtt P, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int*. 1992;41(4):758-762. doi:10.1038/ki.1992.118

55. Moriya T, Moriya R, Yajima Y, Steffes MW, Mauer M. Urinary albumin as an indicator of diabetic nephropathy lesions in Japanese type 2 diabetic patients. *Nephron*. 2002;91(2):292-299. doi:10.1159/000058407

56. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3620-3626. doi:10.2337/dc12-2572

57. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, et al. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(2):305-312. doi:10.1007/s10157-013-0870-0

58. Fufaa GD, Weil EJ, Lemley KV, et al. Structural Predictors of Loss of Renal Function in American Indians with Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2016;11(2):254-261. doi:10.2215/CJN.05760515

59. Moriya T, Yamagishi T, Matsubara M, Ouchi M. Serial renal biopsies in normo- and microalbuminuric patients with type 2 diabetes demonstrate that loss of renal function is associated with a reduction in glomerular filtration surface secondary to mesangial expansion. *J Diabetes Complications*. 2019;33(5):368-373. doi:10.1016/j.jdiacomp.2019.02.002

60. Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia*. 1999;42(11):1341-1344. doi:10.1007/s001250051447

61. Dalla Vestra M, Masiero A, Roiter AM, Saller A, Crepaldi G, Fioretto P. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(4):1031-1035. doi:10.2337/diabetes.52.4.1031

62. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2017;32(1):97-110. doi:10.1093/ndt/gfw070

63. Moriya T, Suzuki Y, Inomata S, Iwano M, Kanauchi M, Haneda M. Renal histological heterogeneity and functional progress in normoalbuminuric and microalbuminuric Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000029. doi:10.1136/bmjdrc-2014-000029

64. Furuichi K, Yuzawa Y, Shimizu M, et al. Nationwide multicentre kidney biopsy study of Japanese patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2018;33(1):138-148. doi:10.1093/ndt/gfw417

65. Furuichi K, Shimizu M, Yuzawa Y, et al. Clinicopathological analysis of biopsy-proven diabetic nephropathy based on the Japanese classification of diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(3):570-582. doi:10.1007/s10157-017-1485-7

66. Lin Y-C, Chang Y-H, Yang S-Y, Wu K-D, Chu T-S. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. 2018;117(8):662-675. doi:10.1016/j.jfma.2018.02.007

67. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017;12(12):2032-2045. doi:10.2215/CJN.11491116

68. Hirakawa Y, Tanaka T, Nangaku M. Mechanisms of metabolic memory and renal hypoxia as a therapeutic target in diabetic kidney disease. *J Diabetes Investig*. 2017;8(3):261-271. doi:10.1111/jdi.12624

69. Assmann TS, Recamonde-Mendoza M, de Souza BM, Bauer AC, Crispim D. MicroRNAs and diabetic kidney disease: Systematic review and bioinformatic analysis. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;477:90-102. doi:10.1016/j.mce.2018.06.005

70. Furuichi K, Shimizu M, Okada H, Narita I, Wada T. Clinico-pathological features of kidney disease in diabetic cases. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(5):1046-1051. doi:10.1007/s10157-018-1556-4

71. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care*. 2007;30(8):1998-2000. doi:10.2337/dc07-0387

72. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu C-Y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2003;289(24):3273-3277. doi:10.1001/jama.289.24.3273

73. Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1848-1855. doi:10.2337/diacare.21.11.1848

74. MacIsaac RJ, Panagiotopoulos S, McNeil KJ, et al. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? *Diabetes Care*. 2006;29(7):1560-1566. doi:10.2337/dc05-1788

75. Postma CT, Klappe EM, Dekker HM, Thien T. The prevalence of renal artery stenosis among patients with diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*. 2012;23(7):639-642. doi:10.1016/j.ejim.2012.06.003

76. Myers DI, Poole LJ, Imam K, Scheel PJ, Eustace JA. Renal artery stenosis by three-dimensional magnetic resonance angiography in type 2 diabetics with uncontrolled hypertension and chronic renal insufficiency: prevalence and effect on renal function. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2003;41(2):351-359. doi:10.1053/ajdk.2003.50043

77. Nicholls AJ. The impact of atherosclerotic renovascular disease on diabetic renal failure. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2002;19(11):889-894. doi:10.1046/j.1464-5491.2002.00813.x

78. N T, Y U, T H. Obesity-related glomerulopathy and the nephron complement. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2013;28 Suppl 4. doi:10.1093/ndt/gft258

79. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int*. 2009;76(2):145-148. doi:10.1038/ki.2009.137

80. Hapca S, Siddiqui MK, Kwan RSY, et al. The Relationship between AKI and CKD in Patients with Type 2 Diabetes: An Observational Cohort Study. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2021;32(1):138-150. doi:10.1681/ASN.2020030323

81. Yu SM-W, Bonventre JV. Acute Kidney Injury and Progression of Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(2):166-180. doi:10.1053/j.ackd.2017.12.005

82. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2008;3(3):844-861. doi:10.2215/CJN.05191107

83. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology*. 2009;110(3):505-515. doi:10.1097/ALN.0b013e3181979440

84. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(2):584-591. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.09.073

85. Hertzberg D, Sartipy U, Holzmann MJ. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2015;170(5):895-902. doi:10.1016/j.ahj.2015.08.013

86. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*. 2006;114(21):2208-2216; quiz 2208. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573

87. Ko B, Garcia S, Mithani S, Tholakanahalli V, Adabag S. Risk of acute kidney injury in patients who undergo coronary angiography and cardiac surgery in close succession. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2065-2070. doi:10.1093/eurheartj/ehr493

88. Prabhu RA, Shenoy SV, Nagaraju SP, et al. Acute Kidney Injury and Progressive Diabetic Kidney Disease: An Epidemiological Perspective. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2021;14:23-31. doi:10.2147/IJNRD.S291319

89. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2011;6(11):2567-2572. doi:10.2215/CJN.01120211

90. Monseu M, Gand E, Saulnier P-J, et al. Acute Kidney Injury Predicts Major Adverse Outcomes in Diabetes: Synergic Impact With Low Glomerular Filtration Rate and Albuminuria. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2333-2340. doi:10.2337/dc15-1222

91. Ghane Shahrbaf F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Ren Inj Prev*. 2015;4(3):57-60. doi:10.12861/jrip.2015.12

92. Dai D-F, Sasaki K, Lin MY, et al. Interstitial eosinophilic aggregates in diabetic nephropathy: allergy or not? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2015;30(8):1370-1376. doi:10.1093/ndt/gfv067

93. Oliveira JFP, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DMT, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):2887-2891. doi:10.1128/AAC.01430-08

94. Khalili H, Bairami S, Kargar M. Antibiotics induced acute kidney injury: incidence, risk factors, onset time and outcome. *Acta Med Iran*. 2013;51(12):871-878.

95. Calvin AD, Misra S, Pflueger A. Contrast-induced acute kidney injury and diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(11):679-688. doi:10.1038/nrneph.2010.116

96. Chen Y, Lee K, Ni Z, He JC. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Advances, and Opportunities. *Kidney Dis Basel Switz*. 2020;6(4):215-225. doi:10.1159/000506634

97. Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2012;23(3):516-524. doi:10.1681/ASN.2011060628

98. Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2012;23(3):507-515. doi:10.1681/ASN.2011060627

99. Coca SG, Nadkarni GN, Huang Y, et al. Plasma Biomarkers and Kidney Function Decline in Early and Established Diabetic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2017;28(9):2786-2793. doi:10.1681/ASN.2016101101

100. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol*. 2014;51(6):905-915. doi:10.1007/s00592-014-0650-7