

Dissertação

Mestrado Integrado de Medicina

**ABORDAGEM DO DOENTE COM DIABETES TIPO 2 E DOENÇA
RENAL PROGRESSIVA**

Paula Cristina Coelho Jardim

Orientador

Dra. Maria Helena Silva Ramos

Porto 2010/2011

ÍNDICE

Resumo	3
Abstract	4
Introdução	5
Epidemiologia	5
Mecanismo de Lesão na Nefropatia Diabética	6
Estratégias para prevenção e atraso na progressão da Doença Renal na DM tipo 2	8
Controlo da Glicemia	8
Controlo da HTA	10
Controlo da Hipercolesterolemia	11
Vigilância da Nefropatia Diabética	11
Doença Renal Terminal na Nefropatia Diabética	13
Conclusão	14
Agradecimentos	15
Bibliografia	16

Resumo

Introdução: Com o aumento da prevalência da nefropatia devido ao crescimento da Diabetes tipo 2, considerada a pandemia do século XXI, torna-se imperioso compreender, prevenir e retardar a progressão da doença renal – nefropatia diabética.

Em 2008, cerca de 8% da população diabética portuguesa tinha manifestações renais e 25% dos doentes com insuficiência renal crónica em hemodiálise têm diabetes tipo 2.

Material e método:

Este trabalho de revisão bibliográfica abordou estudos publicados entre o ano de 2000 a 2011, por intermédio de buscas sistemáticas em bancos de dados electrónicos: PubMed e Uptodate, utilizando palavras-chave (diabetes, nefropatia, entre outras) em português e em inglês. Foram reunidos 90 artigos, dos quais foram seleccionados 28, tendo como critérios a frequência de referência, a actualização da informação (com base nas mais recentes *guidelines* da diabetes tipo 2 e nefrologia) e o tipo de estudo (randomizados na área da diabetes e doença renal crónica). Entre os artigos seleccionados encontram-se artigos de revisão, meta-análises e artigos de investigação. Foram excluídos os artigos cuja informação era sobreponível e aqueles que não cumpriam os requisitos acima descritos.

Conclusão: Os principais factores de risco para o desenvolvimento da nefropatia diabética são a hiperglicemia, a hipertensão arterial, a hiperfiltração glomerular, a redução do número de nefrónios, os factores genéticos/raça, a proteinúria, a idade, o sistema renina-angiotensina renal e as alterações lipídicas. Quando estabelecida, a nefropatia diabética pode progredir em 5 etapas, sendo a taxa de filtração glomerular o indicador que avalia a função renal. A progressão da nefropatia diabética pode ser retardada através de um controle apertado da glicemia, da pressão sanguínea, das alterações lipídicas, assim como a inibição do sistema renina-angiotensina renal. A American Diabetes Association, recomenda como objectivos terapêuticos para a nefropatia diabética o controlo glicémico de HbA1c<7%, a pressão arterial de 130/80mg, o LDL<100mg/dl sem doença cardiovascular (CV) e <70mg/dl com doença CV, HDL>40mg/dl para os homens e o HDL>50mg/dl para as mulheres e TG<150mg/dl. Os doentes que atingem a fase terminal da nefropatia necessitam de diálise e, inevitavelmente, de um transplante renal.

Palavras-chave: diabetes tipo 2, nefropatia, microalbuminúria, hipertensão

Abstract

Introduction: With type 2 diabetes stepping to a stage of the pandemic of the 21 century, the prevalence of nephropathy is rising, and it is imperious understanding how to prevent and delay the progression of renal disease –diabetic nephropathy-.

Material and Methods: This review was based in studies published from 2000 to 2011, through systematic searches of electronic databases: PubMed and UpToDate using keywords (diabetes, nephropathy, among others) in Portuguese and English. 90 articles were collected, of which 28 were selected, based in the frequency of referral criteria, the updated information (based on the latest guidelines of type 2 diabetes and nephrology) and type of study (randomized in the area of diabetes and kidney disease chronic). Among the items are selected review articles, meta-analysis and research papers. The criteria used to exclude articles were the repetitive information and those who did not meet the above requirements.

Conclusion: The major risks in developing diabetic nephropathy are hyperglycemia, systemic hypertension, glomerular hyperfiltration, reduction on the number of nephrons, genetic/racial, proteinuria, AGEs, renal renin angiotensine system and lipid abnormalities. When diabetic nephropathy has been established, the progression can follow five stages, being the glomerular filtration rate (GFR) the indicator to assess the renal function.

The progression of the nephropathy can be delay with a tight glyceimic control and blood pressure control and also the lipid abnormality control and the inhibition of the renal RAS. The goals of therapeutic strategies for the diabetic nephropathy according to the American Diabetes Association is the glyceimic control to HbA1C < 7; blood pressure < 130/80mmHg, LDL<100mg/dl without cardiovascular disease and <70mg/dl in the presence of cardiovascular disease, HDL>40mg/dl for men and HDL>50mg/dl for women, and TG<150mg/dl. In the end-stage of nephropathy, patients need to undergo dialyses and inevitably renal transplant.

Key Word: Type 2 diabetes, nephropathy, microalbuminuria, hypertension

Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é um grave problema de saúde pública, sua crescente prevalência e a incidência de complicações agudas e crônicas que determinam uma alta taxa morbidade e mortalidade. Este artigo aborda uma das co-morbilidades da DM tipo 2, a progressão da doença renal – Nefropatia diabética (ND). A importância desta abordagem advém do facto da ND ser responsável por 45% das causas de doença renal crónica. Assim, é imperioso identificar os fatores modificáveis de modo a atrasar a progressão da ND .

Os mais recentes estudos na área da diabetes, com especial incidência na ND, contribuíram para o esclarecimento do mecanismo, da prevenção e da abordagem farmacológica desta patologia.

O aumento da nefropatia em diabéticos tipo 2 deve-se a:

- aumento significativo da prevalência da diabetes, contribuindo para fatores como a obesidade e o envelhecimento da população;
- intervenção farmacológica mais eficaz no controlo da hipertensão, contribuindo para o aumento da esperança de vida dos diabéticos;
- inclusão dos doentes com ND terminal nos programas de transplantes renais, aumentando assim a esperança de vida;
- diversos fatores, nomeadamente, o diagnóstico tardio devido ao longo período assintomático da doença, o mau controlo glicémico e a ausência ou insuficiência do tratamento anti-hipertensivo e a insulinação tardia.

Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a Diabetes afeta mais de 170 milhões de pessoas em todo o mundo. A estimativa para 2030 é de 370 milhões portadores de DM.¹

A prevalência da diabetes na população portuguesa em 2008 era de 11,7% (905035 portugueses), em que 6,6% tinham um diagnóstico prévio de DM e outros 5,1% desconheciam ser portadores da doença. Os homens têm uma prevalência superior à das mulheres -14,2/9,5%, respetivamente.²

A incidência cumulativa da ND na DM tipo 1 é de 30- 40%, num período de 20 anos após o desenvolvimento da doença contrastando com a incidência na DM tipo 2, que é de 10-20 %. Com a atual epidemia da DM tipo 2 prevê-se que a incidência de ND aumentará nas próximas décadas, enquanto que a incidência da DM tipo 1 continuará a estabilizar³. Anualmente nos Estados Unidos, cerca de 100,000 indivíduos são diagnosticados com o estadio final da Doença

Renal Crónica (DRC). A diabetes é a principal causa de Insuficiência Renal (IR), sendo responsável anualmente por 44% de novos casos⁴. Cerca de 24 milhões de indivíduos nos EUA têm diabetes⁵ e destes, 180,000 tem IR resultante da diabetes⁴.

Mecanismos de lesão na ND

A ND é definida clinicamente como proteinúria persistente (> 0,5g/dia) ou excreção urinária de albumina (EUA) > 200 µg/min ou 300mg/24 horas na ausência de uma infeção urinária, outra doença renal ou de insuficiência cardíaca.

A ND tem como mecanismos iniciais de lesão a hiperfiltração glomerular e o aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) e não a perda de nefrónios. As alterações histológicas primárias num rim de um doente diabético são: a expansão mesangial, o espessamento da membrana glomerular e a esclerose glomerular. A lesão de Kimmelstiel-Wilson é patognomónica da ND.⁶

Os fatores de risco da ND podem ser modificáveis nomeadamente a hipertensão arterial, a hiperglicemia, a dislipidemia, o excesso de peso, e a cessação tabágica. Os factores não modificáveis são idade, duração da diabetes e genética (Tabela. 1).

Tabela 1. Fatores de risco Nefropatia

Hipertensão Arterial
Hiperglicemia
Hiperfiltração glomerular
Redução do nº de nefrónios
Genética/raça
Duração da diabetes
Dislipidemia
Índice de massa corporal
Albuminúria/Proteinúria
HgbA1C
Hiperhomocisteína
Alteração SRA

Dos fatores de risco da nefropatia diabética em doentes com DM tipo 2, nenhum é por si, preditivo da progressão da doença renal. De acordo com o UKPDS, 24% dos doentes com DM tipo 2 desenvolvem microalbuminuria nos 10 anos após o diagnóstico e destes 0,8% progridem para insuficiência renal terminal ou para o aumento da creatinina plasmática >250 µmol/l ou ainda para a terapêutica de substituição renal.⁷

O primeiro sinal clínico de disfunção renal num doente com Diabetes é, geralmente, a microalbuminúria, com uma progressão de 2 a 5 % ao ano.

Estudos que avaliaram biópsias renais em doentes com microalbuminúria revelaram uma grande heterogeneidade nos achados histológicos, desde um rim normal até sinais mais evidentes de proliferação mesangial e aumento de matriz mesangial.⁸

Na DM tipo 2, ao contrário da DM 1, a microalbuminúria é geralmente reversível, mas a sua progressão para proteinúria ocorre em 20 a 40% dos doentes.⁹

As causas que podem precipitar a microalbuminúria em doentes com DM tipo 2 são multifatoriais.

Tabela 2. Causas de Microalbuminúria na DM tipo 2

Hipertensão Arterial
História familiar de ND
Dislipidemia
Tabagismo
Obesidade

A elevação da microalbuminúria (tabela 3) está correlacionada com o aumento dos níveis da pressão arterial, do LDL e da diminuição do HDL, que estão associados ao aumento de morte por doença cardiovascular na ausência de doença renal progressiva.

Tabela 3. Método de Avaliação da EAU

Classificação	Sedimento Urinário ($\mu\text{g}/\text{min}$)	Urina 24 horas ($\text{mg}/24 \text{ h}$)	Creatinina $\mu\text{g}/\text{mg}$
Normal	<20	<30	<30
Microalbuminúria	20-299	30-299	30-299
ND	≥ 200	≥ 300	≥ 300

Adaptado de Direção Geral da Saúde. 2011¹⁰

A macroalbuminúria caracteriza-se pela presença de albuminúria superior a 300 mg/24 horas. Na medida em que a doença progride, a albuminúria torna-se crescente, atingindo valores superiores a 3,5 g/1,73 m²/dia- proteinúria. Nesta fase, as lesões histológicas são mais exuberantes, graves e irreversíveis e as medidas terapêuticas visam apenas atrasar a progressão da ND.¹¹

A taxa anual da progressão da ND é desde o diagnóstico até à microalbuminúria de 2,0%; da microalbuminúria à macroalbuminúria de 2,8% e da macroalbuminúria à elevação da concentração plasmática de creatinina ou à terapêutica de substituição renal 2,3%.¹²

Após a instalação da ND, a TFG diminui ao longo do tempo a uma taxa que varia de indivíduo para indivíduo.

Estratégias para prevenção e atraso da progressão da Doença Renal

Existe na comunidade científica um relativo consenso quanto às recomendações para a prevenção e atraso na progressão da nefropatia diabética.¹³

Numa fase inicial da doença renal, esta pode ser atrasada ou regredir através de um controlo apertado da glicemia, da hipertensão arterial e da dislipidemia.

Controlo da glicemia

A hiperglicemia é um fator de risco significativo da ND. No entanto, o controlo da glicemia pode atrasar o surgimento e a progressão da ND. No estudo ADVANCE ficou demonstrado uma redução de cerca de 1/5 no desenvolvimento ou na progressão da nefropatia, e uma ligeira redução no surgimento da microalbuminúria¹⁴. Resultado semelhante, foi obtido no UKPDS, o maior estudo randomizado sobre o controlo da glicemia em doentes com DM tipo 2, em que se concluiu que o controlo apertado da glicemia não reduz a incidência das lesões renais major. No entanto, quando a HgbA1c atinja valores iguais ou inferiores a 7 %, a taxa global de complicações microvasculares (retinopatia e nefropatia) diminuía 25%¹⁵.

O controlo da glicemia começa por alterações do estilo de vida e somente quando estas medidas não são suficientes é que são introduzidos, se possível, os antidiabéticos orais (ADO) e a insulina. Na última década, vários ADOs incluindo os secretagogos de insulina, os sensibilizadores de insulina, fármacos que retardam a absorção de carboidratos pelo sistema gastrointestinal e os inibidores da DPP4, foram utilizados no combate da DM tipo 2. A maioria dos antidiabéticos orais utilizados em monoterapia, diminui a HgbA1c entre 0,5 e 2,0%¹⁶ (fig. 1).

Fig. 1 Antidiabéticos orais

Agente	Classe	Mecanismo de acção	Redução HgA1c (%)	Redução Glucose em Jejum (mg/dl)	Efeitos laterais do fármaco
Glipizida Glibenclamida Glicazida	Sulfonilureia	Aumento secreção da insulina	1.5-2.0	60-80	Acumulação na insuficiência renal excepto glipizida, possível hipoglicemia prolongada. Contra-indicada na cetoacidose
Nateglinide	Fenilalanina	Aumento da secreção insulina pós-prandial	1.0	SES*	Hipoglicemia, evitar na cetoacidose, insuficiência hepática. Não deve ser usada em monoterapia
Metformina	Biguanida	Diminui a resistência hepática à insulina	1.5-2.0	60-80	Redução agregação plaquetária, acidose láctica, má absorção (B12 e ácido fólico)
Pioglitazona	Tiazolidinediona	Diminui a resistência periférica à insulina	0.7-1.8	50-80	Alterações hepáticas, insuficiência cardíaca
Acarbose	Inibidor da α -Glucosidase	Retarda absorção de carboidratos pelo trato digestivo	0.5-1.0	SES*	Evitar na insuficiência renal e Insuficiência Hepática
Sitagliptina	Inibidores DPP-4	Aumentam a taxa de GLP-1 endógena elevam a secreção de insulina pós-prandial, inibem a secreção de glucagon e melhoram a tolerância à glicose	0.5-1.5	60-80	Em regra, bem tolerados; raras vezes surgem náuseas e diarreias que são reversíveis e dependentes da dose administrada

Legenda: *SES – Sem efeito Significativo
Adaptado: Chan J.2003¹⁷

Terapias combinadas de ADOs com diferentes mecanismos de ação providenciam uma eficácia aditiva na redução dos níveis da HgA1c (tabela 5).¹⁷

Tabela 5. Combinação de ADOs

Combinação	Diminuição	adicional
	HgA1c %	Glucose jejum (mg/dl)
Sulfonilureia + Metformina	1.5-2.0	60-80
Nateglinida + Metformina	±1.5	60-80
Repaglinida + Metformina	1.0-1.5	40-80
Metformina + Tiazolidinediona	0.6-0.8	20-40
Sulfonilureia + Tiazolidinediona	0.5-1.5	30-50
Sulfonilureia + Inibidor α -glucosidase	1.0-1.5	20-40
Metformina + Inibidor α -glucosidase	0.5	15-20
Inibidores DPP-4 + Metformina	0.5-1.5	30-50

Adaptado Chan J.2003.¹⁷

Numa fase avançada da progressão da doença renal progressiva, a regulação da glicemia é feita pela administração de insulina.

O risco de hipoglicemia é maior no grupo que faz um controlo apertado da glicemia.¹⁸ A principal causa de hipoglicemia é farmacológica sendo 20% atribuídas à utilização de secretagogos. A insulina de ação rápida apesar de ter um risco associado baixo, tem uma maior taxa de hipoglicemia em relação à insulina de ação curta. As hipoglicemias noturnas são menos frequentes quando se utiliza uma insulina de longa ação em comparação com as insulinas de ação intermédia.

Controlo HTA

A hipertensão arterial (HTA) na altura do diagnóstico, está presente em cerca de 1/3 dos diabéticos.

A HTA pode ser uma causa e/ou a consequência da doença renal progressiva, sendo o principal fator de risco no agravamento da progressão da doença renal. A terapêutica antihipertensiva é a principal estratégia na prevenção da doença renal e da patologia cardiovascular.¹⁹

A HTA acelera o declínio da função renal, assim, a ADA recomenda a pressão arterial (PA) renoprotetora igual ou inferior a 130/85 mmHg.

A hipertensão sistólica e diastólica incrementa a progressão da ND e para além da mudança do estilo de vida (perda de peso, redução do consumo de sal, diminuição do consumo de álcool e realização de exercício físico), é necessária uma abordagem terapêutica agressiva, utilizando fármacos como inibidores enzima conversão angiotensina, antagonista da angiotensina II, β -bloqueadores, antagonistas canais de cálcio e diuréticos, com o intuito de diminuir o declínio da TFG.¹⁹

Embora a maioria dos estudos indiquem os IECAS como fármacos de primeira linha no controlo da HTA na ND, o estudo do UKPDS não recomenda a utilização dos IECAS como monoterapia antihipertensora, salientando que o seu principal efeito é renoprotetor, contribuindo desta forma para a diminuição da progressão da doença renal.²⁰

Na maioria dos estudos realizados verifica-se que pelo menos 2/3 dos doentes com HTA e DM tipo 2 necessitam de mais do que uma classe de fármacos para atingir os valores alvo preconizados.²¹ No UKPDS, 29% dos pacientes randomizados para atingirem os valores da PA alvo necessitaram da combinação de 3 ou mais fármacos anti-hipertensores, durante o período em que decorreu o estudo UKPDS. No estudo Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), o número médio de antihipertensores foi superior a 2, e 1/3 dos indivíduos necessitaram de mais de 3 fármacos para controlar a PA.²²

Controlo da hipercolesterolemia

O aumento da resistência à insulina tem como resultado a hiperglicemia crónica e o aumento da lipólise, aumentando, assim os níveis de lípidos no plasma.

As alterações dietéticas, a perda de peso e a prática de exercício físico são importantes para regular o perfil lipídico. O tratamento farmacológico assenta sobretudo nas estatinas, nos fibratos e no ácido nicotínico.

A otimização de todos os fatores de risco cardiovasculares, como a dislipidemia é um aspeto importante na abordagem da ND. A ADA preconiza que o perfil lipídico ideal na ND é LDL<100mg/dl sem doença cardiovascular (CV) e <70mg/dl com doença CV, HDL>40mg/dl para os homens e o HDL>50mg/dl para as mulheres e TG<150mg/dl.²³

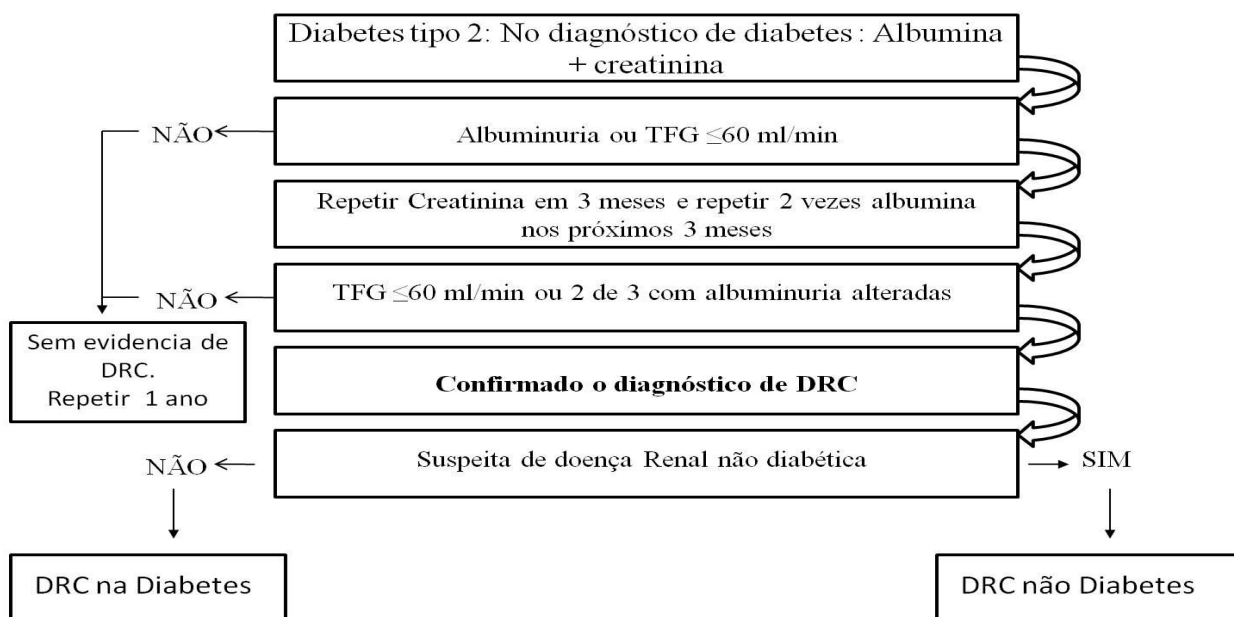
Vigilância da ND

A identificação da ND é geralmente um diagnóstico clínico, só exigindo uma biópsia renal quando os indicadores clínicos deixam dúvidas quanto ao diagnóstico.

A lesão renal é muitas vezes assintomática e os indícios só surgem numa etapa avançada da doença.

A vigilância que está preconizada na ND é a avaliação da albumina/proteína na urina e estimar o nível de função renal pela TFG (fig. 2).²⁴

Fig. 2 – Vigilância da ND



TFG – Taxa de Filtração Glomerular DRC – Doença Renal Crónica

Adaptado: Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2008²⁴

Após o diagnóstico de ND é necessário estadiar a doença e adotar as medidas adequadas para cada uma das fases (tabela 5).²⁵

Tabela 5

Estádio	Descrição	TFG ml/min por 1.73m ² superfície corporal		
		Recomendações	Farmacologia	
1	Lesão Renal com TFG normal ou ligeiramente aumentada	≥ 90	HgbA1c ~7% PA < 130/85mmHg LDL<100 mg/dl	Adicionar IECA ou ARA II se microalbuminuria na urina ≥30mg/gr creatinina.
2	Lesão renal com TFG ligeiramente diminuída	60-89	HgbA1c ~7% PA < 130/85mmHg LDL<100 mg/dl	IECA ou ARA II para todos os doentes.
3	Diminuição moderada da TFG	30-59	HgbA1c ~7% PA < 130/85mmHg LDL<100 mg/dl Referenciar os doentes que não atingem os objectivos a nefrologia, para retardar a instalação da insuficiência renal terminal. Monitorizar Anemia e hiperparatiroidismo secundário.	IECA ou ARA II para todos os doentes. Descontinuar metformina, todas as sulfonilureias exceto a glipizida. Adicionar EPO se Hb<9mg/dl. Adicionar Calcitriol quando a 1,25 dihidroxivitamina

				D está diminuída ou PTH>2 vezes o limite normal.
4	Severa diminuição da TFG	15-29	HgbA1c ~7% PA < 130/85mmHg LDL<100 mg/dl Referenciar a nefrologia para retardar a instalação da insuficiência renal terminal, ponderar colocação de um shunt Monitorizar Anemia e hiperparatiroidismo secundário.	IECA ou ARA II para todos os doentes, monitorizando o K ⁺ soro. Insulino terapia recomendada à maioria dos doentes com diabetes. Adicionar EPO se Hb<9mg/dl. Adicionar Calcitriol quando a 1,25 dihidroxivitamina D está diminuída ou PTH>2 vezes o limite normal.
5	Insuficiência Renal Terminal	<15 ou diálise	Diálise ou transplante renal	

Legenda: TFG – Taxa de Filtração Glomerular; IECA – Inibidor da Enzima de Conversão Angiotensina; ARA II – Antagonista da Angiotensina II; EPO – Eritropoietina; PA – Pressão Arterial; Hg – Hemoglobina.

Doença Renal Terminal na ND

Segundo o Observatório Nacional da Diabetes em Portugal, 0,2% de diabéticos tipo 2 fazem hemodiálise e 2,5% dos doentes saídos de internamento hospitalar com diabetes estão em diálise renal. Cerca de 25% dos insuficientes renais a fazer hemodiálise são diabéticos. ²⁶As causas de

internamento por descompensação/complicações da DM com manifestações renais passaram de 6% em 2000, para 8% em 2008.²⁷

Conclusão

A ND é uma das complicações mais comuns e potencialmente devastadoras da diabetes. Cerca de 40% da doença renal crônica tem como causa a diabetes.

Por ser uma doença silenciosa, os primeiros achados apresentam já na sua maioria alterações de alguns órgãos alvo. Assim, a introdução de alterações do estilo de vida, vigilância apertada da glicemia, da PA e dislipidemia, são peças importantes na prevenção e progressão da ND. Nos últimos estudos conclui-se que, apesar de se cumprirem todas as recomendações, cerca de 20% dos diabéticos progridem para a insuficiência renal terminal, o que levanta a questão que outros fatores poderão contribuir para a progressão da ND. Quando chegados à fase terminal da doença renal o transplante renal é o que oferece uma maior esperança de vida e menos custos, ao contrário da hemodiálise que apesar de mais dispendiosa, tem uma taxa de sobrevivência é de um terço nos 5 anos após o início da terapêutica renal de substituição.

O rastreio sistemático e o tratamento precoce da ND são um imperativo clínico, no sentido de se assegurar a reversibilidade ou retardamento da história natural da doença, que pode culminar na IR terminal.²⁸

Agradecimentos

Um agradecimento muito especial à minha Tutora Dra. Maria Helena Ramos, pela sua dedicação, disponibilidade e orientação ao longo deste trabalho.

À Dra. Idalina Beirão, pelo apoio e incentivo do estudo na área da Nefrologia.

À Prof. Dra. Corália de Brito Vicente, um agradecimento pessoal pelo encorajamento que me deu.

Ao secretariado do ensino pré graduado, em especial a Maria Júlia Sousa, pelo apoio logístico prestado.

Bibliografia

-
- ¹ World Health Organization. The diabetes Program 2004. <http://www.who.int/diabetes/en/>
- ² Estudo prevalência da DM em Portugal (PREVADIAB). 2009; SPD,DGS.
- ³ Finne. P et al. (2005). Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* , 294(14).
- ⁴ United States Renal Data System. 2007.USRDS 2007 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services.
- ⁵ National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.2008. National Diabetes Statistics, 2007. Bethesda, MD: National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
- ⁶ Bangstad HJ, O. R. (2002). Kidney function and glomerulopathy over 8 years in young patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus and microalbuminuria. *Diabetologia* , 253–261.
- ⁷ Piero Ruggenenti, M. e. (2004). Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2004 , 1941-1951.
- ⁸ Dalla Vestra M, S. A. (2001). Role of mesangial expansion in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Nephro* , S51-S57.
- ⁹ Adler AI, S. R. (2003). Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63 , 225–232.
- ¹⁰ DGS. 2011. Prevenção da Nefropatia Diabética. www.dgs.pt
- ¹¹ Ver artigo de referência Google fisiopatologia da nefropatia diabética.
- ¹² Amanda I Adler, Richard J Stevens et al.2003. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) *K idney International*, 225–232.
- ¹³ Wolf. G, E. (2003). Diabetic Nephrology in type 2 diabetes Prevention and Patients Management. *J Am Soc Nephrol*. Pp.1396-1405.
- ¹⁴ ADVANCE. (2008). Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* , pp. 2560-2572.
- ¹⁵Group., U. P. (1998). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* , pp. 703-713.
- ¹⁶ Nathan DM. (2002). Initial Management of Glycemia in type 2 Diabetes Mellitus. *N Eng J Med*, pp. 1342-1349.
- ¹⁷ Jean L Chan, M. J. (Abril de 2003). Pharmacological Management of type 2 Diabetes Mellitus: Rationale for Rational Use of Insulin. *Mayo Clin Proc* , pp. 459-467.
- ¹⁸ ADVANCE Collaborative Group. (2008). Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* , pp 2060-2072.
- ¹⁹ ADA. 2011. Standards of Medical Care in Diabetes.
- ²⁰ Chan JC, e. a. (2000). Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. . *Kidney Int* , pp. 590-600.
- ²¹ Ivarenga, C. (2005). Hipertensão arterial na Diabetes Mellitus tipo 2– evidência para a abordagem terapêutica. *Rev Port Clin Geral* , pp. 597-604.
- ²² Richard G, D. j. (2001). Nephropathy in type 2 diabetes: current therapeutic strategies. *Nephrology* , pp. 266-269.

-
- ²³ Whelton PK, B. J., & Group., A. C. (s.d.). Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment .
- ²⁴ Canadian Diabetes Association . 2008. Clinical Practice Guidelines Expert Committee.
- ²⁵ Elizabeth R, Seaquist e tal. 2010. Approach to the Patient with type 2 Diabetes and Progressive Kidney Disease, pp. 3103-3110.
- ²⁶ Observatório Nacional da Diabetes. 2009. Relatório Anual 2008.
- ²⁷ Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes em Portugal. 2009. Diabetes: Factos e Números 2009
- ²⁸ DGS.(2011). Diagnóstico Sistemático da Nefropatia. www.dgs.pt