

Nefropatia Diabética

Diabetic Nephropathy

B. Bouça¹, A.P. Bogalho¹, A. Agapito¹

1 – Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Resumo

A Nefropatia Diabética (ND) é a principal causa de doença renal crónica estágio 5. O aumento da albuminúria é considerado o pilar da fisiopatologia da ND, mas não é um biomarcador específico ou preditor da história natural da doença. A otimização do controlo glicémico é fundamental na prevenção do aparecimento e da progressão da nefropatia. No entanto, muitos outros fatores demonstraram interferir na evolução da doença renal diabética, com destaque para a hipertensão arterial e respetivo controlo, bem como outros, que resultam da interação entre determinantes genéticos e ambientais, que podem acelerar ou atrasar a progressão da doença renal diabética. Nesta revisão bibliográfica são abordados os conceitos atuais sobre fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da ND, de acordo com os dados obtidos em estudos clínicos e de investigação básica publicados nas últimas 2 décadas e recomendações de entidades científicas internacionais publicadas nos últimos anos.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*; nefropatia diabética; doença renal diabética; albuminúria

Abstract

Diabetic Nephropathy (DN) is the main cause of chronic kidney disease. The increase in albumin is considered the central hallmark of DN, but it is not a specific biomarker or predictor of the disease's natural history. Glycemic control is essential in preventing the onset and progression of DN. However, many other factors have been shown to interfere in the evolution of diabetic kidney disease, particularly arterial hypertension and its control, as well as others that result from the complex interaction between genetic and environmental determinants which can accelerate or delay the progression of diabetic kidney disease. This bibliographic review addresses the current concepts on pathophysiology, diagnosis and treatment of DN, according to data obtained from clinical and basic research studies published in the last 2 decades and recommendations from international scientific entities published in recent years.

Keywords: diabetes *mellitus*; diabetic nephropathy; diabetic kidney disease; albuminuria.

> INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica que se caracteriza pela desregulação do metabolismo glucídico. Em 2017, a *International Diabetes Federation* (IDF) estimou em 48% o aumento da prevalência da DM até 2045 (425.000.000 para 629.000.000 de doentes), afetando sobretudo os países de baixo e médio desenvolvimento. ⁽¹⁾ Em Portugal, segundo dados da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OC-

DE), a prevalência desta patologia em 2015 era de 9,9%, acima da média da OCDE-35 (7%), e o tratamento da DM e das complicações associadas representaram 10% da despesa relativa ao sector da saúde o que se traduzia em cerca de 1% do PIB nacional. ⁽²⁾

Em linha com estes dados, a prevalência da doença renal diabética (DRD) nos Estados Unidos da América aumentou cerca de 34% entre 1988 e 2008 e, com base em projeções de 12 países europeus, a tendência mantém-se crescente também na União Europeia. Atualmente, a DM é a principal causa de doença renal crónica estágio 5 (DRC estágio 5), sendo que estes doentes representam 25 a 45% dos indivíduos em terapêutica de substituição renal (TSR) e 44% dos novos casos de DRC estágio 5 e, embora a Nefropatia Diabética (ND) seja mais frequente em indivíduos com DM tipo 1, 80% dos doentes em TSR têm DM tipo 2 devido à maior prevalência desta patologia. ^(3,4)

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Bruno Bouça
Rua da Beneficência n.º 8
1050-099 Lisboa
Portugal
Telef./Phone: 21 792 4200
E-mail: bruno.bouc@hotmail.com

> DOENÇA RENAL DIABÉTICA VS. NEFROPATIA DIABÉTICA

A ND define-se como uma síndrome que é caracterizada por lesões glomerulares específicas associadas ao aumento gradual da albumina urinária, presença de hipertensão arterial e diminuição da taxa de filtração glomerular. Esta síndrome tem uma associação estabelecida com a retinopatia diabética, uma vez que praticamente todos os indivíduos com DM tipo 1 com nefropatia terão também esta complicação associada, embora o mesmo não seja verdade na DM tipo 2, já que apenas 50 a 60% destes doentes têm retinopatia documentada na presença da patologia renal. ⁽⁵⁾

Apesar da ND ser um processo patológico exclusivo da DM, 25 a 50% dos doentes não apresentam aumento da excreção renal de albumina, contrariando assim a definição clássica de doença renal atribuída a esta patologia. Desta forma, considera-se que o espectro da DRD é vasto, incluindo não apenas a forma clássica de ND, mas também a nefropatia isquémica e a nefropatia hipertensiva, que partilham mecanismos fisiopatológicos e com frequência coexistem no mesmo indivíduo. Na maioria dos casos, o risco de progressão para DRC estágio 5 não parece ser influenciado pelo tipo predominante de nefropatia associada pelo que a abordagem terapêutica é semelhante. No entanto, alguns parâmetros devem fazer suspeitar de outra etiologia, nomeadamente: 1) proteinúria superior a 6g/d; 2) hematúria; 3) taxa de filtração glomerular (TFG) em decréscimo acentuado; 4) baixa TFG sem proteinúria associada; 5) ausência de outras complicações da DM; 6) duração da DM inferior a 5 anos; 7) história familiar de doença renal; 8) sinais ou sintomas de doença sistémica. ⁽⁵⁾

> DOENÇA RENAL E OUTCOMES CARDIOVASCULARES

Apesar da DRC estágio 5 ser uma das complicações mais temidas no decurso da DM, sabe-se que apenas 1 em cada 20 doentes com diabetes com doença renal crónica (DRC) sobreviverá até esse estágio, enquanto que todos os outros perecerão por outras causas. A par com estes dados, está o facto de doentes com diabetes com albuminúria vs. com decréscimo da TFG vs. com albuminúria e decréscimo de TFG apresentarem taxas de mortalidade a 10 anos de cerca de 26%, 32% e 55% respetivamente. Esta mortalidade elevada, explica-se não só com base na partilha de mecanismos fisiopatológicos entre a doença renal e a doença cardiovascular, mas também com o facto da DRD ser um grande potencia-

dor do risco de complicações vasculares *major* da DM, como o enfarte agudo do miocárdio (EAM), insuficiência cardíaca (IC) e acidente vascular cerebral (AVC). ⁽⁶⁾

Não obstante, dados internacionais têm revelado uma melhoria dos *outcomes* cardiovasculares nos últimos anos, sendo que as taxas de EAM e AVC diminuíram de 150 e 120 por 10000 adultos com diabetes em 1990 para 45 e 50 por 10000 adultos com diabetes em 2010, respetivamente. O mesmo não se pode afirmar quanto à DRC estágio 5, cuja taxa em 1990 se fixava em cerca de 30 por 10000 adultos com diabetes, aumentando ligeiramente em 2000 e registando em 2010 um valor de 28 por 10000 adultos com diabetes. ⁽⁷⁾

> FISIOPATOLOGIA DA NEFROPATIA DIABÉTICA

As complicações microvasculares da DM têm mecanismos fisiopatológicos comuns, em que os factores metabólicos e hemodinâmicos exercem efeitos moleculares sinergistas entre si.

A hiperglicemia crónica é o fator iniciador central de toda a cascata molecular, existindo uma relação exponencial entre os valores de glicose sérica e o desenvolvimento e progressão das complicações microvasculares. Embora seja condição necessária, a desregulação do metabolismo da glicose não afeta todas as células da mesma forma. Esta observação prende-se com o facto de o dano resultante da hiperglicemia ser apenas evidente em células que não têm capacidade de realizar contrarregulação dos transportadores de glicose, quando expostos a níveis elevados de glicose sérica. Exemplo disso são as células musculares lisas, que ao serem sujeitas a meios concentrados em glicose conseguem diminuir a sua absorção, enquanto que as células endoteliais mantêm as mesmas taxas de absorção e, em meios mais concentrados, podem até aumentá-las. ⁽⁸⁾

Inicialmente, foram propostos 4 mecanismos para explicar as alterações microangiopáticas da diabetes – 1) aumento do fluxo da via dos polióis, 2) aumento intracelular dos produtos de glicosilação avançada (AGE), 3) ativação da proteína cinase C (PKC) e 4) aumento do fluxo da via das hexosaminas. Embora estes mecanismos tenham sido alvo de intensa pesquisa científica, só no início do séc. XXI foi possível formular uma hipótese que explicasse a conexão entre eles e a sua relação com o fenómeno de memória hiperglicémica. ⁽⁹⁾

Aumento do Fluxo da Via dos Polióis

A aldose redutase é uma enzima citosólica que é responsável pela transformação de glicose em sorbitol, usando o

NADPH como cofator. O NADPH participa em muitas outras reações celulares, nomeadamente na regeneração de glutatona, que é um importante agente anti-oxidante. O aumento da concentração intracelular de glicose promove a redução a sorbitol pela enzima, utilizando o NADPH e depletando essas reservas, que não podem posteriormente ser utilizadas pela redutase da glutatona. O papel desta via parece ser mais relevante na fisiopatologia cardiovascular, uma vez que se mostrou ser responsável pela perpetuação do dano pós-EAM, aceleração da aterogénese e re-estenose. ⁽¹⁰⁾

Aumento Intracelular de Produtos de Glicosilação Avançada

A hiperglicemia intracelular é o fator iniciador da produção de AGE intracelulares e extracelulares, que podem surgir por 3 mecanismos: 1) oxidação da glicose em glioxal; 2) decomposição de produtos de Amadori; 3) transformação de gliceraldeído em metilglioxal.

Os AGE danificam as células através de 3 mecanismos: 1) modificação de proteínas intracelulares resultando em função alterada; 2) alteração dos componentes da matriz extracelular e posterior interação anormal entre células; 3) ligação a recetores para AGE (RAGE) em células inflamatórias induzindo a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS). ⁽¹¹⁾

Ao nível do rim, a ação dos AGE é bastante evidente. A alteração provocada nas proteínas de matriz leva à diminuição da elasticidade dos vasos e, além disso, interfere com a estrutura do proteoglicano de sulfato de heparano, que é determinante na seletividade elétrica da membrana glomerular, o que parece explicar o aumento da permeabilidade à albumina e consequente aumento da sua excreção. A estes efeitos, acresce não só o facto de o rim ser o local de excreção destes produtos, mas também a expressão considerável de RAGE neste órgão, o que leva à estimulação e indução da expressão de fatores de crescimento que condicionam alterações fenotípicas do leito renal. ⁽¹²⁾

Ativação da Proteína Cinase C

A hiperglicemia leva ao aumento da concentração de diacilglicerol (DAG) pela sua síntese via gliceraldeído-3-fosfato. Em estudos realizados *in vitro*, verificou-se que o aumento de produção de DAG leva à ativação da PKC e consequentemente de diversos mediadores inflamatórios e fatores de crescimento, condicionando alterações do fluxo capilar, permeabilidade vascular, angiogénese e oclusão vascular. ⁽¹³⁾

Aumento do Fluxo da Via das Hexosaminas

Nesta via, a frutose-6-fosfato diverge da glicólise para originar substratos para reações que envolvem a acetil-glucosamina. A forma como este mecanismo gera as alterações mediadas pela hiperglicemia não é completamente conhecido, mas é provável que os produtos originados ativem promotores génicos que levam à expressão de fatores pró-inflamatórios. ⁽¹⁴⁾

Teoria Unificadora – Produção de Superóxidos

Os mecanismos acima descritos refletem a ação de um processo único induzido pela hiperglicemia – a produção de ROS pela cadeia mitocondrial de transporte de eletrões, que ativam outras vias de produção de superóxidos que amplificam o efeito gerado pela hiperglicemia. A principal consequência da produção destes produtos, é o dano que provocam no ADN, que é depois reparado por uma polimerase – a PARP – que utiliza a molécula de NAD⁺, com aumento de um metabolito, a ADP-ribose. Estes polímeros de ADP-ribose vão acumular-se e modificar a estrutura da desidrogenase do gliceraldeído-3-fosfato (GAPDH), que é a enzima chave na via glicolítica. Assim, a GAPDH modificada torna-se disfuncional levando à acumulação de gliceraldeído-3-fosfato, com consequente desvio para as vias da PKC e AGE, e ao aumento de todos os metabolitos a montante, e metabolização dos mesmos pelas vias dos polióis e hexosaminas. ⁽⁹⁾

Memória Hiperglicémica e Mecanismo Epigenéticos

Apesar de, após restauração da euglicemia, as vias acima descritas cessarem a sua atividade, há persistência e progressão das alterações microvasculares mesmo em períodos de homeostasia normal da glicose. Fortes candidatos para a explicação deste mecanismo são as alterações induzidas pelos ROS, como a metilação do ADN e histonas, que ao se tornarem irreversíveis levam a alterações epigenéticas ativas de longo termo. Mais recentemente, outros mecanismos epigenéticos foram identificados, nomeadamente o papel dos microRNA enquanto reguladores das alterações do ADN. Exemplo disso é o microRNA-126, um dos mais estudados na DM2, que tem como função biológica manter a integridade vascular, estando diminuído nestes doentes.

Estes mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, podem estar na base da explicação do facto de doentes com duração e magnitude de hiperglicemia similares diferirem na suscetibilidade a complicações microvasculares. Congruente com esta informação é o nível do

risco de proteinúria após 30 anos de DM1 ser de 27% o que significa que apenas um grupo de doentes está suscetível ao desenvolvimento de nefropatia. ^(15,16)

Disfunção Hemodinâmica e Endotelial

O rim é regulado por uma série de hormonas vasoativas e, apesar da maioria dos estudos incidirem particularmente no sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), existem outros fatores como a endotelina, o óxido nítrico (ON) e a bradicinina, que desempenham um papel crucial na hemodinâmica renal.

A hiperglicemia e a geração de ROS provocam uma desregulação do metabolismo do ON, diminuindo a sua produção, e do SRAA, aumentando a sensibilidade à angiotensina II, provocando por fim aumento do fluxo e da tensão capilar, bem como libertação de citocinas proinflamatórias e profibróticas como IL-1, IL-6, TGF- α e TGF- β , responsáveis pela ativação de fibroblastos e infiltração de macrófagos. ⁽¹⁷⁾

> ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS DA NEFROPATIA DIABÉTICA

Após o período de alterações fisiopatológicas no leito renal, seguem-se alterações estruturais em cadeia, como o estreitamento do lúmen, hipertensão microvascular, aumento da permeabilidade capilar e oclusão vascular.

A hipertensão microvascular e o aumento da permeabilidade vascular induzidas pela hiperglicemia contribuem para a oclusão irreversível por 3 processos: 1) libertação excessiva de conteúdo proteico que se deposita nas paredes capilares e estimula as células perivasculares e mesangiais a produzirem fatores de crescimento e matriz extracelular; 2) extravasamento de fatores de crescimento (ex. TGF- β) que estimulam a produção de matriz extracelular e induzem apoptose; 3) estimulação mecânica através da hipertensão da expressão de genes e síntese de proteínas (ex. GLUT1, fatores de crescimento, matriz extracelular e moléculas de adesão) pelas células endoteliais.

Além das alterações a nível das células endoteliais, as células de músculo liso também sofrem alterações, sendo progressivamente substituídas por depósitos translúcidos heterogéneos, compostos de imunoglobulinas, componentes do sistema de complemento, fibrinogénio, albumina e outras proteínas plasmáticas. ⁽¹⁷⁾

Glomerulopatia vs. Tubulopatia

Apesar de constituir uma das características chave para

a definição da ND, menos de um terço dos doentes que apresentam albuminúria têm as alterações típicas de glomerulopatia diabética, que consistem em 1) hipertensão glomerular; 2) perda podocitária; 3) neovascularização e 4) glomerulosclerose.

A tubulopatia diabética é caracterizada por uma variedade de alterações estruturais e funcionais incluindo: 1) hipertrofia e hiperplasia; 2) aumento da espessura da membrana basal; 3) acumulação de glicogénio; 4) infiltração do espaço intersticial por miofibroblastos e macrófagos; 5) aumento da reabsorção de sódio e 6) compromisso do *feedback* tubuloglomerular. Acredita-se que esta desregulação dos túbulos precede ou acompanha as alterações no glomérulo, podendo ser a chave do desenvolvimento e progressão da nefropatia, uma vez que os mecanismos de *feedback* tubuloglomerular podem estar na origem da hiperfiltração e podem contribuir para o aumento da excreção de albumina por um *uptake* e processamento lisossomal defeituoso.

Estes dados são de tal forma relevantes que a função renal e o prognóstico da DRD, podem ter uma correlação mais expressiva com as lesões estruturais dos túbulos e do córtex intersticial do que com as alterações glomerulares. Assim, pode assumir-se que os parâmetros glomerulares são mais importantes na determinação da disfunção renal, enquanto que as alterações intersticiais podem ser fortes determinantes na análise da progressão da DRD. ⁽¹⁸⁾

Outras Alterações Estruturais

Na DM existe uma maior propensão para a aterosclerose. Nesse sentido, estes doentes têm risco acrescido de estenose renal, embora na maior parte das vezes sem repercussões hemodinâmicas significativas, com exceção daqueles que apresentam estenose bilateral, dado que o início de terapêutica com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) pode desencadear um processo de lesão renal aguda.

Na DM, existe com frequência um quadro de hipoaldosteronismo hiporreninémico (HH), embora a sua fisiopatologia não esteja completamente esclarecida. Julga-se que não só haja uma diminuição da libertação de renina pelo dano causado ao aparelho justaglomerular, mas também redução da conversão de pró-renina em renina. Esta alteração resulta na diminuição de produção de amónia no túbulo e consequente diminuição do efeito tampão no nefrónio distal, razão pela qual a incidência de acidose tubular renal é maior nos indivíduos com DM. O maior risco prende-se com a terapêutica, pois não só o HH contribui para o aumento da concentração sérica de

potássio, como o uso de IECA e antagonistas do recetor de angiotensina (ARAI) ou antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides potenciam este efeito. ⁽¹⁹⁾

> HISTÓRIA NATURAL DA NEFROPATIA DIABÉTICA EM DM1

A ND é clinicamente caracterizada pela tríade de HTA, proteinúria e disfunção renal. São habitualmente descritos 5 estádios e, embora não seja uma definição consensual, esta permanece a melhor classificação, uma vez que se baseia na avaliação funcional da doença renal.

Estádio 1 – Hiperfiltração

Os seus mecanismos fisiopatológicos não estão completamente esclarecidos, além de que esta fase ocorre apenas numa minoria dos doentes. Existe sobretudo um aumento da TFG e da tensão dos capilares glomerulares, que ocorre não só por hipertrofia – quer glomerular, quer tubular (causando aumento da dimensão renal) – mas também por alterações hemodinâmicas intrarrenais. Estas traduzem o aumento da tensão intraglomerular devido à vasoconstrição relativa da arteríola eferente vs. aferente, com a ativação do SRAA e redução da síntese de NO.

Além destas alterações, o aumento da reabsorção salina, associado não só à hipertrofia tubular, mas também ao aumento da expressão de SGLT2, contribui para um aumento da filtração glomerular via *feedback* tubuloglomerular. ⁽²⁰⁾

Estádio 2 – Fase Silenciosa

Neste ponto, não existe evidência de qualquer disfunção renal, quer clínica quer bioquímica, uma vez que os doentes apresentam TFG na faixa da normalidade e ausência de albuminúria. Em contrapartida as alterações estruturais, incluindo o aumento da espessura da membrana basal e expansão mesangial, são evidentes através de análise histológica, acreditando-se que esta é uma fase importante para a utilização de biomarcadores que possam permitir o seu diagnóstico e eventualmente introduzir medidas terapêuticas que impeçam a progressão da DRD. ⁽²¹⁾

Estádio 3 – Albuminúria Moderada

Tipicamente, o aumento da excreção de albumina surge 5 a 15 anos após o diagnóstico de DM, e resulta da progressão do dano estrutural. Nesta fase, a TFG pode estar

aumentada, reduzida ou até dentro da faixa da normalidade, e a excreção de albumina urinária situa-se entre 30 a 300 mg por dia ou 30 a 300 mg de albumina por grama de creatinina. Embora melhor forma de rastreio se mantenha controversa, o doseamento da razão albumina/creatinina urinária numa amostra de urina é uma forma validada. ⁽⁵⁾

Este estádio da ND pode ser transitório e até reversível se existir um bom controlo metabólico e tensional, estando indicada a repetição do doseamento 2 vezes por ano para avaliar a eventual regressão ou progressão da doença. A persistência de albuminúria moderada condiciona um maior risco de progressão para nefropatia franca, pelo que a abordagem terapêutica deve ser precoce e intensiva. ⁽²²⁾

Estádio 4 – Albuminúria Grave

Esta fase é caracterizada por uma excreção de albumina superior a 300mg por dia ou superior a 300mg de albumina por grama de creatinina numa amostra de urina, sendo que cerca de 66% dos doentes neste estádio apresentam HTA. Normalmente, ocorre após 10 anos de diagnóstico de DM e prediz com elevada certeza a progressão para DRD estágio 5, uma vez que se gera um ciclo vicioso em que a hipertensão induz o declínio da TFG e vice-versa. ⁽²³⁾

Estádio 5 – Uremia

É a etapa mais temida pelos doentes, e pode afetar até 40% dos indivíduos com DM tipo 1, tornando necessária a terapêutica de substituição renal. Atualmente, muitos destes doentes são sujeitos a transplante renal e, embora apresentem melhor sobrevida que os doentes mantidos em hemodiálise, as lesões características da ND têm recorrência no enxerto. Assim, o transplante duplo de pâncreas-rim, tem sido uma opção terapêutica em muitos destes doentes, uma vez que a obtenção da euglicemia impede a ativação dos mecanismos profibróticos que iriam lesar o órgão transplantado. ⁽²⁴⁾

> HISTÓRIA NATURAL DA NEFROPATIA DIABÉTICA EM DM2

Ao contrário do que acontece na DM tipo 1, em que a DRD é apenas evidente alguns anos após o diagnóstico, na DM2 20% dos doentes apresenta DRD no momento em que são diagnosticados.

Os mecanismos de lesão renal são menos bem compreendidos que na DM tipo 1, mas a história natural de

ambas tem mais semelhanças que diferenças. Embora se advogue que a hiperfiltração ocorra menos frequentemente, o declínio da TFG com o avançar da idade atua como fator confundidor, já que indivíduos com DM tipo 2 são em média mais velhos que indivíduos com DM tipo 1. Outra alteração que pode ser menos específica na DM tipo 2 é a presença de albuminúria moderada, pois pode estar associada a outras patologias, nomeadamente insuficiência cardíaca ou outras doenças cardiovasculares, muitas vezes presentes nestes doentes.^(5,25) Estranhamente, é possível existir disfunção renal de elevado grau na ausência de proteinúria, e acredita-se que isto ocorre quando existe um forte componente vascular envolvido na DRD. Não obstante, o risco de progressão para DRC estágio 5 em indivíduos com DM tipo 2 parece ser similar quer na presença quer na ausência de albuminúria, o que determina a importância da vigilância da TFG nestes doentes.⁽²²⁾

> DIAGNÓSTICO

O rastreio da DRD envolve a determinação quer da função renal através da TFG, quer da excreção urinária de albumina. Alterações que sejam consistentes num intervalo superior a 3 meses, levam à confirmação do diagnóstico. Os indivíduos com DM tipo 1 não têm DRD à data do diagnóstico e, por isso, o rastreio pode ser efetuado apenas 5 anos após o mesmo, enquanto que na DM tipo 2 o rastreio deve ser anual.^(5,22)

Taxa de Filtração Glomerular

A TFG pode ser estimada através do cálculo com diversas fórmulas, sendo as mais utilizadas a MDRD e a CKD-EPI. A TFG é geralmente uma melhor forma de estimar a filtração glomerular do que o uso da creatinina sérica isolada, mas é menos precisa em doentes mais idosos. Além disso, é útil na determinação das alterações crónicas da função renal, mas não deve ser utilizada em situações de stress agudo.⁽⁵⁾

Albuminúria

O teste de escolha para o rastreio de albuminúria é a razão albumina/creatinina numa amostra de urina – preferencialmente a primeira urina da manhã dada a sua maior fiabilidade – embora o *gold standard* seja a razão proteína/albumina numa colheita de urina de 24 horas – com desperdício da primeira urina da manhã do início da colheita e inclusão de todas as outras até à primeira urina do dia seguinte, inclusive.⁽⁵⁾

Dado o facto da excreção de albumina variar com diversas condições, o clínico só pode assumir que o doente tem albuminúria, quando a sua presença se verifique em pelo menos 2 de 3 amostras realizadas ao longo de 3 meses.⁽²²⁾

Estadiamento

O estadiamento da DRD, até há pouco tempo, utilizava apenas a TFG como ponderador, definindo 6 categorias de acordo com o intervalo de valores absolutos – G1 (normal) com TFG ≥ 90 mL/min/1.73m²; G2 (diminuição ligeira) com TFG 60-89 mL/min/1.73m²; G3a (diminuição ligeira-moderada) com TFG 45-59 mL/min/1.73m²; G3b (diminuição moderada) com TFG 30-44 mL/min/1.73m²; G4 (diminuição severa) com TFG 15-29 mL/min/1.73m²; G5 (uremia) com TFG < 15 mL/min/1.73m². Recentemente, a KDIGO determinou a utilização da albuminúria como ponderador do risco de progressão de DRD e, assim, dividiu-a em 3 grupos – A1 (normal-aumento mínimo) com albuminúria < 30 mg/24h; A2 (albuminúria moderada) com albuminúria 30-300mg/24h; A3 (albuminúria grave) com albuminúria > 300 mg. Assim, agrupando o risco associado ao decréscimo da TFG e ao aumento da excreção da albumina urinária, a KDIGO elaborou uma tabela única em que agrupa todas as categorias de ambos os parâmetros e estabelece um código de cores (verde, amarelo, laranja e vermelho) que determinam o risco de progressão da DRC em baixo, moderado, alto ou muito alto.⁽²⁶⁾

> PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Os pilares da prevenção da DRD são o controlo glicémico e o controlo da tensão arterial.

A importância do controlo glicémico na DM tipo 1 foi demonstrada no estudo DCCT e confirmada pelo estudo EDIC, que estabeleceram que um decréscimo de HbA1c mostrou diminuir o risco de aparecimento de albuminúria moderada bem como de progressão de nefropatia. Quanto aos indivíduos com DM tipo 2, também foi demonstrado que o controlo glicémico intensivo reduz o risco de albuminúria moderada – estudos UKPDS, ADVANCE e ACCORD.^(22,27)

O controlo da tensão arterial (TA) constitui a melhor estratégia de prevenção primária da DRD. Embora não se tenha encontrado um valor ótimo de TA, no estudo ACCORD-BP indivíduos com tensão arterial sistólica (TAS) inferior a 120mmHg apresentavam menores níveis de proteinúria, no entanto este facto não só não teve impacto no risco de progressão para DRC estágio 5, como

também pode ter condicionado a ocorrência de maior número de eventos renais agudos. No estudo RAAS, que comparou o efeito de IECA vs. ARAII em doentes normoalbuminúricos e normotensos na progressão da DRD, não se identificou benefício quanto à progressão de nefropatia, motivo pelo qual não está aconselhada a instituição destes fármacos em doentes com este perfil. Além disso, foi demonstrado que existia um aumento da aldosterona com o uso prolongado de losartan, e que este estava associado ao declínio da TFG na DM tipo 1, o que explica o facto dos IECA serem os fármacos de eleição nestes doentes. Assim, considera-se que o objetivo na prevenção primária se fixa na normoalbuminúria e em valores de TA inferiores a 140/90. ^(22,26,28,29)

> PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

A prevenção secundária constitui o conjunto de medidas terapêuticas instituídas após a instalação de disfunção renal e albuminúria.

No que toca ao controlo glicémico, à medida que a função renal se deteriora este vai-se tornando cada vez mais difícil e, apesar de alguns estudos referirem que a otimização dos valores de glicose sérica não tem benefício após o diagnóstico de ND, esta continua a ser aconselhada. Quanto à escolha do melhor agente terapêutico, esta mantém-se controversa, e os efeitos adversos dos fármacos devem influenciar a sua prescrição. ^(17,22,27)

Segundo dados de uma meta-análise com mais de 10 estudos em indivíduos com DM tipo 1 com albuminúria moderada, a utilização de IECA diminuiu o risco de progressão para albuminúria grave em 30% e, quando instituído um controlo agressivo da TA, pode atingir os 50%. Na DM tipo 2, o estudo RENAAL – losartan, IDNT e IRMA – irbesartan – compararam o efeito dos ARA II com outros fármacos anti-hipertensores (embora excluindo IECAs), mostrando que estes estavam associados a redução de progressão para DRC estágio 5, com diminuição da proteinúria em mais de 30% e diminuição da hospitalização de quaisquer causas, motivos pelos quais se consideram os ARAII o tratamento de eleição na DM tipo 2 com DRD instituída. Apesar disso, o uso de IECAs como fármacos de primeira linha é prática comum, e tal vem de encontro ao facto de no estudo DETAIL – telmisartan vs. enalapril – e ONTARGET – telmisartan vs. ramipril – o efeito renoprotetor de IECA e ARAII se ter mostrado similar. Foi sugerido como valor de TA para doentes com albuminúria o limite de 130/80 mmHg, embora em doentes com nefropatia de longa data possa ser recomendável o limite máximo de 125/75mmHg. ^(22,26,28,29)

Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose Tipo 2 (iSGLT2)

O SGLT2, ao contrário do SGLT1, encontra-se expresso quase exclusivamente no túbulo proximal, e é responsável por cerca de 97% da reabsorção da glicose filtrada. Em indivíduos com DM, a expressão do SGLT2 está aumentada e a sua inibição reduz em cerca de 50% a reabsorção de glicose, o que pode ser explicado por um aumento compensatório dos SGLT1, e que está a motivar o desenvolvimento de fármacos menos selectivos. ⁽²⁰⁾

Além do seu efeito hipoglicemiante, estes fármacos têm um efeito anti-hipertensor, embora os seus mecanismos não estejam bem esclarecidos. Este fenómeno, parece ocorrer devido sobretudo ao efeito natriurético, que por um lado aumenta a contrarregulação tubuloglomerular, que leva à constrição da arteríola aferente e a consequente diminuição da hiperfiltração e hipertensão glomerular – mecanismos importantes já descritos na fisiopatologia da DRD –, e por outro diminui o volume plasmático e a tensão arterial, condicionando um maior controlo da progressão da doença renal. ⁽²⁰⁾

O estudo CREDENCE – interrompido antecipadamente ao fim de 2,6 anos – avaliou o impacto da adição da canagliflozina na DRD nos indivíduos com DM tipo 2, sob inibidores do SRAA. Em comparação com o placebo, o subgrupo tratado com canagliflozina evidenciou uma diminuição significativa de todos os *outcomes* primários – duplicação do valor de creatinina sérica, evolução para DRC estágio 5 e morte por causa renal – resultando numa diminuição de cerca de 30% de progressão da ND. Além disso, verificou-se que estes doentes obtiveram uma menor razão de albumina/creatinina urinária e um decréscimo mais lento da taxa de filtração glomerular. ⁽³⁰⁾

Mais recentemente, foram apresentados os resultados do estudo DAPA-CKD, que avaliou a segurança e eficácia da dapagliflozina nos doentes com DRC, com e sem DM. Também neste estudo, se verificou um claro benefício no grupo sob dapagliflozina quanto aos *outcomes* primários (decrécimo em 50% da TFG, evolução para DRC e morte por causa renal ou cardiovascular), o que levou à sua suspensão e a um tempo médio de seguimento de 2,4 anos. No grupo total de doentes tratados com dapagliflozina, o *hazard ratio* do compósito primário foi de 0,61 com $p < 0,001$ quando comparado com o grupo placebo. No grupo de doentes com diabetes e sem diabetes os resultados foram 0,64 e 0,5, respetivamente. No que toca aos *outcomes* secundários (hospitalização por doença cardiovascular e morte por outras causas) os resultados foram também mais favoráveis no grupo tratado com dapagliflozina quando comparado ao grupo placebo. ⁽³¹⁾

A par com estes resultados evidenciados nos estudos com canagliflozina e dapagliflozina, também numa análise *post-hoc* do estudo EMPA-REG, em que se avaliaram os *outcomes* renais nos doentes com e sem insuficiência cardíaca sob empagliflozina, se verificou uma redução de 43% no risco de incidência e progressão da nefropatia e morte cardiovascular e de 50% no risco de progressão de albuminúria. Estes resultados podem indicar que também a empagliflozina poderá ter efeitos benéficos na prevenção da progressão da DRC nos doentes com diabetes. ⁽³²⁾

Antagonistas dos Recetores dos Mineralocorticóides

A espironolactona, um antagonista dos recetores dos mineralocorticóides, parece mostrar redução da proteinúria tanto na DM tipo 1 como na DM tipo 2. Além do efeito anti-hipertensor, este fármaco pode exercer um efeito anti-inflamatório, através da redução do MCP-1 e da acumulação de macrófagos. Um efeito de classe parece provável, já que a eplerenona em adição a um IECA mostrou reduzir a albuminúria. ⁽³³⁾ No entanto, esta combinação acarreta potenciais riscos, uma vez que pode levar a hipercalcemia e, por isso, a monitorização dos níveis de potássio sérico são de extrema importância.

A finerenona, um antagonista dos recetores dos mineralocorticóides, mostrou reduzir a razão albumina/creatinina urinária nos doentes com DRC tratados com inibidores do SRAA, tendo menor efeito nos valores séricos de potássio que a espironolactona. Os resultados do estudo FIDELIO-DKD - que foi concebido com o objetivo de testar a hipótese de que a finerenona diminuir a progressão da DRC e da morbilidade cardiovascular nos doentes com diabetes tipo 2 e DRC estágio 3 ou superior - foram recentemente publicados. ⁽⁵⁾ A incidência dos *outcomes* primários (progressão para DRC, diminuição da TFG em pelo menos 40% ou morte por causa renal) foi significativamente inferior no grupo de doentes tratados com finerenona (17,8%) quando comparados com o grupo placebo (21,1%) com um *hazard ratio* 0,82 e $p < 0,001$. Além disso, os doentes tratados com finerenona também apresentaram menor risco nos *outcomes* secundários (hospitalização por IC, EAM ou morte cardiovascular) quando comparados com o grupo placebo (13 vs. 14,8%). ⁽³⁴⁾

Outras Abordagens Terapêuticas

Apesar da ADA advogar um benefício com dietas com conteúdo proteico que não ultrapassem as 0,75g/kg/dia, este achado não é universal, e os seus efeitos reve-

lam-se modestos em relação à instituição de fármacos anti-hipertensores. Além disso, a restrição salina parece ter maior influência, sendo o aporte de sódio recomendado inferior a 70 mmol/dia. ⁽²²⁾

O papel do controlo do perfil lipídico e a sua influência na evolução da DRD não está esclarecido. Em estudos epidemiológicos, verificou-se que níveis mais elevados de colesterol total, triglicéridos e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), se relacionavam com a progressão de ND. Em estudos experimentais, as estatinas mostraram inibir algumas vias pró-inflamatórias e fibróticas no leito renal. No entanto, são poucos os ensaios clínicos que comprovam e suportam estes benefícios, embora os dados pareçam mostrar uma diminuição do declínio da TFG e albuminúria. ^(17,22)

Segundo dados epidemiológicos, doentes com DM e níveis elevados de ácido úrico apresentam maior risco de declínio da TFG e, numa análise do estudo RENAAL, o decréscimo da uricemia causado pelo losartan pode ter sido responsável por 20% do efeito de diminuição da progressão de ND. Além disso, em ratos diabéticos, o alopurinol mostrou diminuir não só a excreção urinária de albumina, mas também o dano túbulo-intersticial. Nesse âmbito, encontra-se a decorrer o estudo PERL, que pretende avaliar o efeito do alopurinol em indivíduos com DM tipo 1. ⁽³⁵⁾

No estudo observacional PRONEDI, mostrou-se que níveis de vitamina D inferiores a 15 ng/mL eram um fator de risco independente para um aumento superior a 50% da creatinina sérica, progressão para DRC estágio 5 e morte. ⁽³⁶⁾ Já no estudo VITAL, a suplementação com paricalcitol reduziu significativamente a albuminúria em indivíduos com DM tipo 2. Estes achados estão em linha com o facto do défice de vitamina D ser comum nos doentes com DRC, e estar aparentemente relacionado com a ativação do SRAA e dano podocitário. Para determinar a possibilidade de existência de um efeito sinérgico na inibição do SRAA e decréscimo da proteinúria, o estudo VALIDATE-D avaliará a suplementação com calcitriol em doentes sob lisinopril, embora sejam necessários outros estudos aleatorizados que se foquem na acção sobre o próprio recetor da vitamina D. ⁽¹⁷⁾

Uma série de outros agentes que se mostravam promissores, fruto do conhecimento da fisiopatologia da DRD e possível ação desses fármacos em pontos estratégicos das cascatas de sinalização pró-inflamatórias, não demonstraram exercer qualquer benefício nos estudos realizados. Exemplos disso são a ruboxistaurina (inibidor da PKC), o sulodexide (restaurador dos proteoglicanos) e o anti-inflamatório bardoxolona (agonista do NRF2 que mostrou aumentar o risco CV), e a piridoxamina

(inibidor da formação de produtos de glicosilação avançada).

No estudo ASCEND, que avaliou a ação do avosentan (bloqueador do recetor da endotelina A) em indivíduos com DM tipo 2, comprovou-se uma diminuição da proteinúria, no entanto por efeitos deletérios cardiovasculares, o ensaio foi terminado. Apesar disso, encontra-se a decorrer o estudo SONAR, que avalia a ação do atrasentan nos *outcomes* renais na DM tipo 2. ⁽³⁷⁾

> CONCLUSÕES

Em suma, e englobando as recomendações gerais das principais associações dedicadas ao estudo da DRD, a monitorização da função renal no doente diabético deve ser efetuada através da avaliação da albuminúria e TFG anualmente, desde o momento do diagnóstico na DM tipo 2 e 5 após o diagnóstico na DM tipo 1, a não ser que a hipertensão esteja presente antes desse momento.

A otimização do controlo glicémico nos indivíduos com DM tipo 2 com DRD deve ser realizada com recurso a fármacos que tenham também evidência de benefício a nível dos *outcomes* CV e renais como os inibidores do SGLT2 ou análogos do GLP-1.

A abordagem terapêutica no controlo da tensão arterial deve relacionar-se com a excreção urinária de albumina, sendo que em doentes hipertensos e com normoalbuminúria deve-se ter como objetivo valores inferiores a 140/90 mmHg, enquanto que doentes com aumento da excreção de albumina devem ter um controlo mais apertado com valores inferiores a 130/80 mmHg. A primeira terapêutica recomendada neste sentido é o IECA para a DM tipo 1 e ARAl ou IECA para DM tipo 2, com a ressalva que devem ser monitorizados os níveis de creatinina e potássio séricos após instituição destes fármacos. No que toca aos indivíduos com DM sem hipertensão e sem aumento da excreção de albumina urinária, é importante realçar que não está indicada qualquer tipo de prevenção com fármacos modificadores do SRAA.

O uso de estatinas ou da combinação estatina com ezetimiba devem ser as primeiras opções para obter um perfil lipídico controlado, incluindo nos doentes sujeitos a transplante de órgão, embora não esteja recomendado iniciá-la nos que se encontrem em terapêutica de substituição renal sob forma de diálise.

Se, apesar das medidas instituídas para otimização dos fatores de risco para diminuição da progressão de doença renal, a TFG apresentar uma deterioração rápida ou atingir valores inferiores a 30 mL/min/1.73m², está recomendada a referência e avaliação por um médico especialista em nefrologia. <

Conflitos de interesse/Conflicts of interest:

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse/
The authors declare that they have no conflicts of interest.

Patrocínios/Sponsorships:

Os autores negam a existência de patrocínios/
The authors deny the existence of sponsorships.

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. (2017). Eighth edition 2017. In IDF Diabetes Atlas, 8th edition. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
2. Observatório Nacional da Diabetes. (2016). Diabetes Factos e Números do ano de 2015. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. In Diabetes Factos e Números (Vol. 1). <https://doi.org/10.1007/BF02927284>
3. US Renal Data System. Annual data report 2014. www.usrds.org/adr.aspx
4. Kainz A, Hronsky M, Stel VS, Jager KJ, Geroldinger A, Dunkler D, et al. Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015; 30: iv113-iv118.
5. McFarlane P, Gilbert RE, Maccallum L, Senior P. Clinical Practice Guidelines Chronic Kidney Disease in Diabetes Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013; 37: S129-S136.
6. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelrath JB, Boer IHD. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013; 24(2): 302-308.
7. Gregg EW, Li Y, Wang J, Rios Burrows N, Ali MK, Rolka D. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010. *N Eng J Med*. 2014; 370(16): 1514-1523.
8. Kaiser N, Sasson S, Feener EP, Boukobza-Vardi N, Higashi S, Moller DE, et al. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes*. 1993 Jan; 42(1): 80-9.
9. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414: 813-820.
10. Son NH, Ananthkrishnan R, Yu S, Khan RS, Jiang H, Ji R, Akashi H, Li Q, O'Shea K, Homma S, Goldberg IJ, Ramasamy R. Cardiomyocyte aldose reductase causes heart failure and impairs recovery from ischemia. *PLoS One*. 2012; 7(9): e46549.
11. Brownlee M. Lilly lecture 1993: Glycation and diabetic complications. *Diabetes*. 1994; 43(6): 836-841.
12. Boyd-White J, Williams JC. Effect of cross-linking on matrix permeability. A model for AGE-modified basement membranes. *Diabetes*. 1996; 45(3): 348-353
13. Brownlee M. Lilly lecture 1993: Glycation and diabetic complications. *Diabetes*. 1994; 43(6): 836-841.

14. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, Brownlee M. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000; 97(22): 12222-12226.
15. Tonna S, El-Osta A, Cooper ME, Tikellis C. Metabolic memory and diabetic nephropathy: Potential role for epigenetic mechanisms. *Nature Reviews Nephrology*. 2010; 6(6): 332-341.
16. Praticchizzo F, Giuliani A, De Nigris V, Pujadas G, Ceka A, La Sala L, Ceriello A. Extracellular microRNAs and endothelial hyperglycaemic memory: a therapeutic opportunity? *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016; 18(9): 855-867.
17. Lim AKH. Diabetic nephropathy – Complications and treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2014; 7: 361-381.
18. Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2005; 12: 177-186.
19. Lush DJ, King JA, Fray JC. Pathophysiology of low renin syndromes: sites of renal renin secretory impairment and prorenin overexpression. *Kidney Int*. 1993; 43: 983-999
20. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016; 134(10): 752 - 772.
21. Singh, S., Sonkar, S. K., Sonkar, G. K., & Mahdi, A. A. (2019). Diabetic kidney disease: A systematic review on the role of epigenetics as diagnostic and prognostic marker. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2019; 35(5): 1-9.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2019. *Diabetes Care*. 2019.
23. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Oxenbøll B, Edsberg B, Christiansen JS. Diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Diabetologia*. 1983 Jan; 24(1): 10-2.
24. Morath C, Zeier M, Döhler B, Schmidt J, Nawroth PP, Opelz G. Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008; 19(8): 1557-1563.
25. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1981; 19: 410-415.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1.
27. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012 May 28; 172(10): 761-9.
28. De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, Chalmers, J. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009; 20(4): 883-892.
29. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Sjølie AK. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2008; 372(9647): 1394-140.
30. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Mahaffey KW. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380(24): 2295-2306.
31. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020; 383(15): 1436-1446.
32. Butler J, Zannad F, Fitchett D, Zinman B, Koitka-Weber A, Von Eynatten M, Wanner C. Empagliflozin improves kidney outcomes in patients with or without heart failure insights from the Empa-Reg OUTCOME trial. *Circulation: Heart Failure*. 2019; 12(6): 1-11.
33. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3; 383(23): 2219-2229.
34. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep; 1(5): 940-51.
35. Afkarian M, Polsky S, Parsa A, Aronson R, Caramori ML, Cherney DZ, Crandall JP, de Boer IH, Elliott TG, Galecki AT, Goldfine AB, Haw JS, Hirsch IB, Karger AB, Lingvay I, Maahs DM, McGill JB, Molitch ME, Perkins BA, Pop-Busui R, Pragnell M, Rosas SE, Rossing P, Senior P, Sigal RJ, Spino C, Tuttle KR, Umpierrez GE, Wallia A, Weinstock RS, Wu C, Mauer M, Doria A; PERL Study Group. Preventing Early Renal Loss in Diabetes (PERL) Study: A Randomized Double-Blinded Trial of Allopurinol-Rationale, Design, and Baseline Data. *Diabetes Care*. 2019 Aug; 42(8): 1454-1463.
36. Fernández-Juárez G, Luño J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, Lahera V, Casas L, Oliva J; PRONEDI Study Group. 25 (OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov; 8(11): 1870-6.
37. Mann JF, Green D, Jamerson K, Ruilope LM, Kuranoff SJ, Littke T, Viberti G; ASCEND Study Group. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Mar; 21(3): 527-35.