



Aspectos fisiopatológicos relacionados à doença renal em indivíduos com diabetes mellitus

Physiopathological aspects related to kidney disease in individuals with diabetes mellitus

Aspectos fisiopatológicos relacionados con la enfermedad renal em personas com diabetes mellitus

Gabriel Roberto Sodré¹, Osvaldo Cassemiro Rabel Filho¹, Esther Grzesiuk de Carvalho¹, Fernanda Rizzieri Yamanaka¹, Fernando Bispo Cavalcante¹, Ian de Pinho Lemos¹, Keyti Marrony Barbosa de Lara¹, Matheus Henrique Barboza de Farias¹, Mayara Caroline Volkmer¹, Natália Dias Campos¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever a fisiopatologia da Doença Renal do Diabetes (DRD), bem como definir quais são os aspectos epidemiológicos e o quadro clínico associados a essa enfermidade. **Revisão Bibliográfica:** A DRD é um acometimento renal que resulta das alterações metabólicas do Diabetes Mellitus (DM), responsável por elevadas taxas de morbidade e mortalidade global. Essa condição pode ser diagnosticada em até 40% dos pacientes diabéticos, sendo mais comum entre aqueles com DM do tipo 2 do que aqueles com DM do tipo 1. Com relação à sua fisiopatologia, sabe-se que a DRD ocorre em resposta às alterações desencadeadas pela hiperglicemia, envolvendo inicialmente hiperfiltração glomerular, seguida por disfunção endotelial e estresse oxidativo. Outrossim, a elevada concentração de açúcares no sangue, a longo prazo, gera produtos danosos a certas células do organismo, em especial aquelas encontradas nos rins. Esses processos, quando combinados, comprometem a função renal, causando o declínio da taxa de filtração glomerular e uma significativa albuminúria. **Conclusão:** Conclui-se que a doença renal do diabetes é uma complicação microvascular do diabetes mellitus responsável por altos índices de insuficiência renal, cuja fisiopatologia engloba uma série de alterações metabólicas desencadeadas pelo estado hiperglicêmico crônico.

Palavras-chave: nefropatia diabética, complicações do diabetes, epidemiologia.

ABSTRACT

Objective: To describe the pathophysiology of Diabetes Renal Disease (DRD), as well as to define the epidemiological aspects and clinical picture associated with this disease. **Bibliographic Review:** DRD is a renal disorder that results from the metabolic changes of Diabetes Mellitus (DM), responsible for high rates of global morbidity and mortality. This condition can be diagnosed in up to 40% of diabetic patients, being more common among those with type 2 DM than those with type 1 DM. Regarding its pathophysiology, it is known that DRD occurs in response to the changes triggered by hyperglycemia, initially involving glomerular hyperfiltration, followed by endothelial dysfunction and oxidative stress. Furthermore, the high concentration of sugar in the blood, in the long term, generates products that are harmful to certain cells in the body, especially those found in the kidneys. These processes, when combined, compromise renal function, causing a decline in the glomerular filtration rate and significant albuminuria. **Conclusion:** It is concluded that diabetic kidney disease is a microvascular complication of diabetes mellitus responsible for high rates of renal failure, whose pathophysiology encompasses a series of metabolic changes triggered by the chronic hyperglycemic state.

Keywords: diabetic nephropathy, diabetes complications, epidemiology.

¹ Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá - MT.

RESUMEN

Objetivo: Describir la fisiopatología de la Enfermedad Renal Diabetes (ERD), así como definir los aspectos epidemiológicos y el cuadro clínico asociado a esta enfermedad. **Revisión bibliográfica:** La DRD es un trastorno renal que resulta de los cambios metabólicos de la Diabetes Mellitus (DM), responsable de altas tasas de morbilidad y mortalidad global. Esta condición puede diagnosticarse hasta en un 40% de los pacientes diabéticos, siendo más común entre aquellos con DM tipo 2 que entre aquellos con DM tipo 1. En cuanto a su fisiopatología, se sabe que la DRD ocurre en respuesta a los cambios desencadenados por la hiperglucemia, inicialmente, que involucra hiperfiltración glomerular, seguida de disfunción endotelial y estrés oxidativo. Además, la alta concentración de azúcar en la sangre, a largo plazo, genera productos perjudiciales para determinadas células del organismo, especialmente las que se encuentran en los riñones. Estos procesos, cuando se combinan, comprometen la función renal, provocando una disminución de la tasa de filtración glomerular y una albuminuria significativa. **Conclusión:** Se concluye que la enfermedad renal diabética es una complicación microvascular de la diabetes mellitus responsable de altas tasas de insuficiencia renal, cuya fisiopatología abarca una serie de cambios metabólicos desencadenados por el estado hiperglucémico crónico.

Palabras clave: nefropatía diabética, complicaciones de la diabetes, epidemiología.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica relacionada à hiperglicemia crônica que atinge a população em uma esfera global (GEMBILLO G, et al., 2021; GONZALEZ CD, et al., 2021). No ano de 2019, o DM já afetava cerca de 463 milhões de indivíduos, com previsão de atingir aproximadamente 578 milhões até 2030 (CRASTO W, et al., 2021; GEMBILLO G, et al., 2021). O quadro hiperglicêmico característico do DM é acarretado por defeitos na produção e/ou na secreção de insulina, tendo nessa relação com o hormônio o critério de diferenciação dos dois tipos da doença: Diabetes Mellitus Tipo I (DMT1) e Diabetes Mellitus Tipo II (DMT2) (GEMBILLO G, et al., 2021; GONZALEZ CD, et al., 2021).

Ambas as subdivisões do diabetes estão associadas ao desenvolvimento de complicações macro e microvasculares, estando inclusos no segundo grupo os quadros de retinopatia, neuropatia e nefropatia diabéticas. Entre esses agravos ocasionados pelo diabetes a longo prazo, a Doença Renal Crônica (DRC) é aquele que gera os maiores efeitos negativos e os mais ostensivos prejuízos financeiros no cotidiano. Assim, a redução na qualidade de vida e elevação na morbidade e mortalidade são consequências comuns aos indivíduos portadores de quadros graves de DRC (THOMAS MC, et al., 2015).

É dado o nome de Doença Renal do Diabetes (DRD) - que pode ser diagnosticada em até 40% dos pacientes diabéticos - aos casos de DRC desenvolvidos como consequência do DM (GEMBILLO G, et al., 2021; THIPSAWAT S, et al., 2021). Sabe-se que um a cada dois indivíduos adultos com DMT2 e um a cada três com DMT1 irão desenvolver DRD (GONZALEZ CD, et al., 2021; THOMAS MC, et al., 2015). Essa diferença observada na frequência da DRD se deve ao perfil dos indivíduos que possuem os distintos tipos de DM, pois pacientes com DMT1 são, em média, mais jovens e apresentam menos comorbidades ao serem diagnosticados em relação àqueles com DMT2 (THOMAS MC, et al., 2015).

Como característica central do quadro da DRD, tem-se a macroalbuminúria - associada ou não à redução na taxa de filtração glomerular - que antecede a insuficiência renal (CRASTO W, et al., 2021; THIPSAWAT S, et al., 2021; YAMANOUCI M, et al., 2020).

Também estão associadas à DRD lesões no tecido glomerular, caracterizadas por esclerose glomerular nodular e espessamento da membrana basal desse epitélio (YAMANOUCI M, et al., 2020). Portanto, a doença pode ser identificada através da presença de atípica relação albumina/creatinina (RAC) (GEMBILLO G, et al., 2021).

O processo fisiopatológico da DRD deriva das consequências metabólicas desencadeadas pela hiperglicemia. O estado hiperglicêmico resulta em um desequilíbrio do metabolismo celular, gerando estresse oxidativo e a desregulação da autofagia. Em resposta a isso, ocorre fibrose tecidual, que, por sua vez, induz uma migração e a concentração de células do sistema imunológico nos rins. Tal sequência de eventos

ocasiona o início de um considerável processo inflamatório (GEMBILLO G, et al., 2021; THOMAS MC, et al., 2015; YAMANOUCI M, et al., 2020). Por isso, a abordagem dos pacientes com DRD envolve um rigoroso controle da glicemia e da pressão arterial, a fim de evitar a progressão da doença (THOMAS MC, et al., 2015). Diante dos significativos dados apresentados, o presente estudo foi realizado com o objetivo de compreender os aspectos fisiopatológicos relacionados à DRD, bem como aspectos epidemiológicos e o quadro clínico associado à doença.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Generalidades e epidemiologia

O DM é uma doença metabólica que tem como característica a hiperglicemia crônica em razão de defeitos na secreção ou na ação da insulina nas células (GEMBILLO G, et al., 2021). A depender os mecanismos fisiopatológicos que desencadeiam essa enfermidade, o DM pode ser classificado como tipo 1 ou como tipo 2, sendo que o segundo dos tipos, caracterizado pela resistência do organismo ao hormônio citado, é responsável por uma taxa entre 87% e 91% de todos os casos globais da patologia (KOYE DN, et al., 2018). A importância de seu estudo deve-se ao fato de que, na contemporaneidade, a prevalência do DM tem crescido em países de todos os continentes.

Essa afirmação é comprovada pela Federação Internacional de Diabetes, que prevê um aumento na porcentagem total de diabéticos de 8,8%, em 2015, para 10,4%, em 2040 (KOYE DN, et al., 2018). Por isso, compreende-se que o DM tem não apenas importância para os diversos setores de saúde, mas também para a economia pública.

Conforme progride, o DM é capaz de afetar o funcionamento de múltiplos órgãos e, conseqüentemente, sistemas do corpo humano, como os rins e o aparelho urinário. Em razão disso, pacientes com essa enfermidade frequentemente apresentam a DRD, uma complicação perigosa caracterizada pela elevação nos níveis de excreção de albumina ou por reduzidas taxas de filtração glomerular (AZEVEDO G, et al., 2022; MACIEL R, et al., 2019).

Ademais, a DRD pode progredir por anos sem se manifestar clinicamente de maneira agressiva (GEMBILLO G, et al., 2021). Segundo padrões estabelecidos internacionalmente, o diagnóstico para essa patologia deve ser dado quando o paciente apresenta uma albuminúria persistente por, no mínimo, três meses (KOYE DN, et al., 2018). Nos pacientes diabéticos não assistidos de maneira eficiente, o tempo médio do aparecimento de problemas renais com esse caráter é de 7 a 10 anos e, segundo a Organização Mundial da Saúde, 40% de todos os afetados pelo DM vão apresentá-los em algum momento da vida (GEMBILLO G, et al., 2021).

Indícios mostram que tais manifestações clínicas expostas variam conforme a etnia e o gênero estudado, sendo que mulheres apresentam problemas renais devido ao diabetes em maior frequência do que homens. Tal fato foi constatado, em 2017, no estudo de carga global de morbidade, que indicou uma prevalência da DRD de 15,5/1000 para os homens e de 16,5/1000 para as mulheres (GEMBILLO G, et al., 2021).

Os pacientes com alto risco para o desenvolvimento da doença renal diabética costumam ser mais velhos, com idade igual ou superior a 65 anos, com maior índice de massa corporal e com altos níveis de pressão arterial ou de lipídios no plasma (KOYE DN, et al., 2018). Além desses fatores, deve-se pontuar que agentes ambientais também são capazes de aumentar a carga de DRD em uma população. Esse aumento pode ser visto quando se estudam os casos da doença na América Central e na Ásia, pois, nesses continentes, foi constatado que os pesticidas e os agroquímicos têm aumentado o risco da doença renal terminal associada ao DM (KOYE DN, et al., 2018).

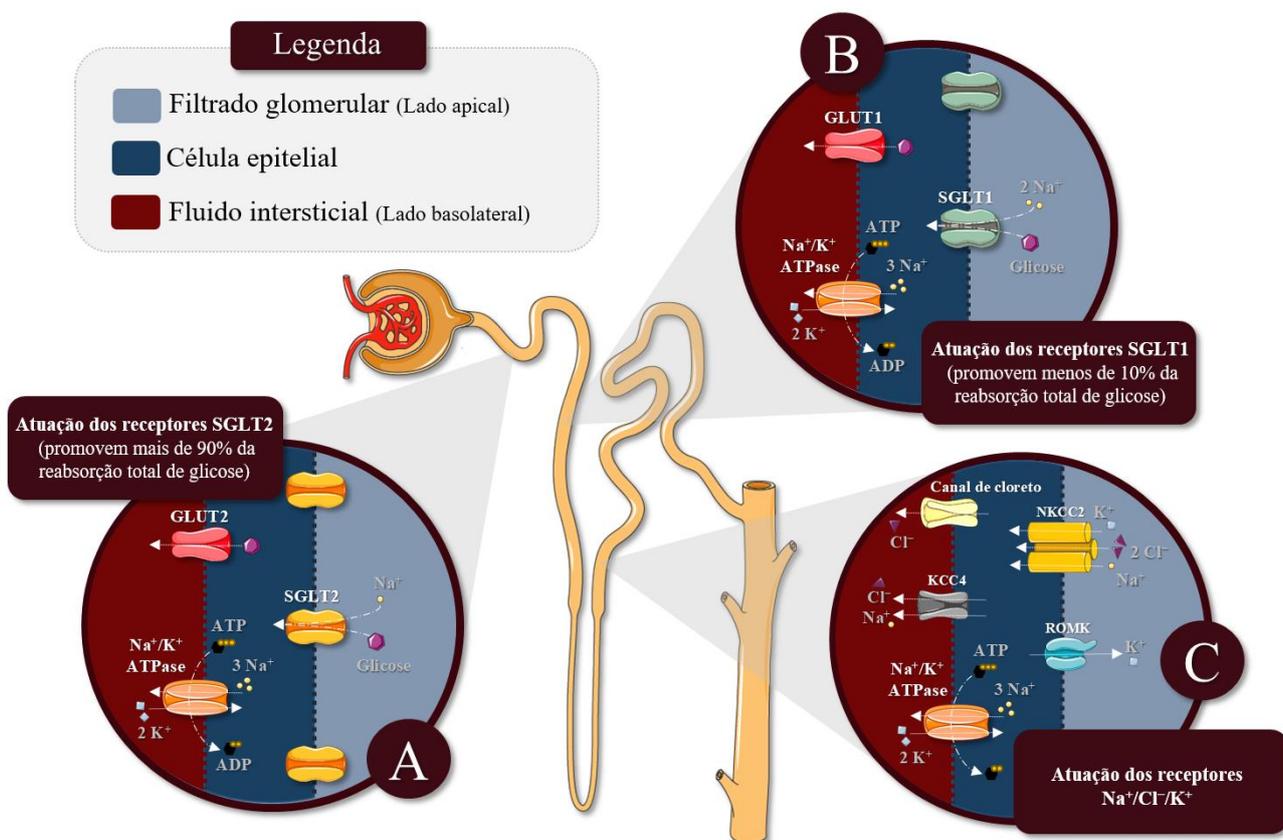
Isso posto, também é válido destacar que pessoas com diabetes possuem, aproximadamente, duas vezes mais chances de desenvolverem a DRC do que aquelas sem o DM (KOYE DN, et al., 2018). As chances de DRD também variam de acordo com a população tomada para estudo não apenas devido à fatores genéticos, mas também em razão de motivos econômicos, já que, em países onde os cuidados de saúde são subsidiados

pele governo, como os cuidados em nefrologia, a prevalência da DRD é maior do que em países menos desenvolvidos (KOYE DN, et al., 2018).

Fisiopatologia

A DRD é uma complicação microvascular do diabetes mellitus, assim como a retinopatia e a neuropatia (THOMAS MC, et al., 2015). Os mecanismos fisiopatológicos da DRD correlacionam-se com a hiperglicemia e as respostas das diferentes células renais a essa alteração metabólica. Inicialmente, como efeito imediato do aumento na concentração plasmática de glicose, forma-se um ultrafiltrado rico nesse carboidrato na cápsula de Bowman. Embora a maior parte da glicose seja reabsorvida nos túbulos contorcidos proximais, a porção excedente dessa molécula é liberada na urina, clinicamente observada através da glicosúria (TAKENAKA T, et al., 2015).

Figura 1 - Atuação dos receptores SGLT1 (1A) e SGLT2 (1B) no túbulo contorcido proximal. No túbulo contorcido distal de pacientes com DM possivelmente há maior expressão de receptores $\text{Na}^+/\text{Cl}^-/\text{K}^+$ em relação a pessoas híidas (1C).

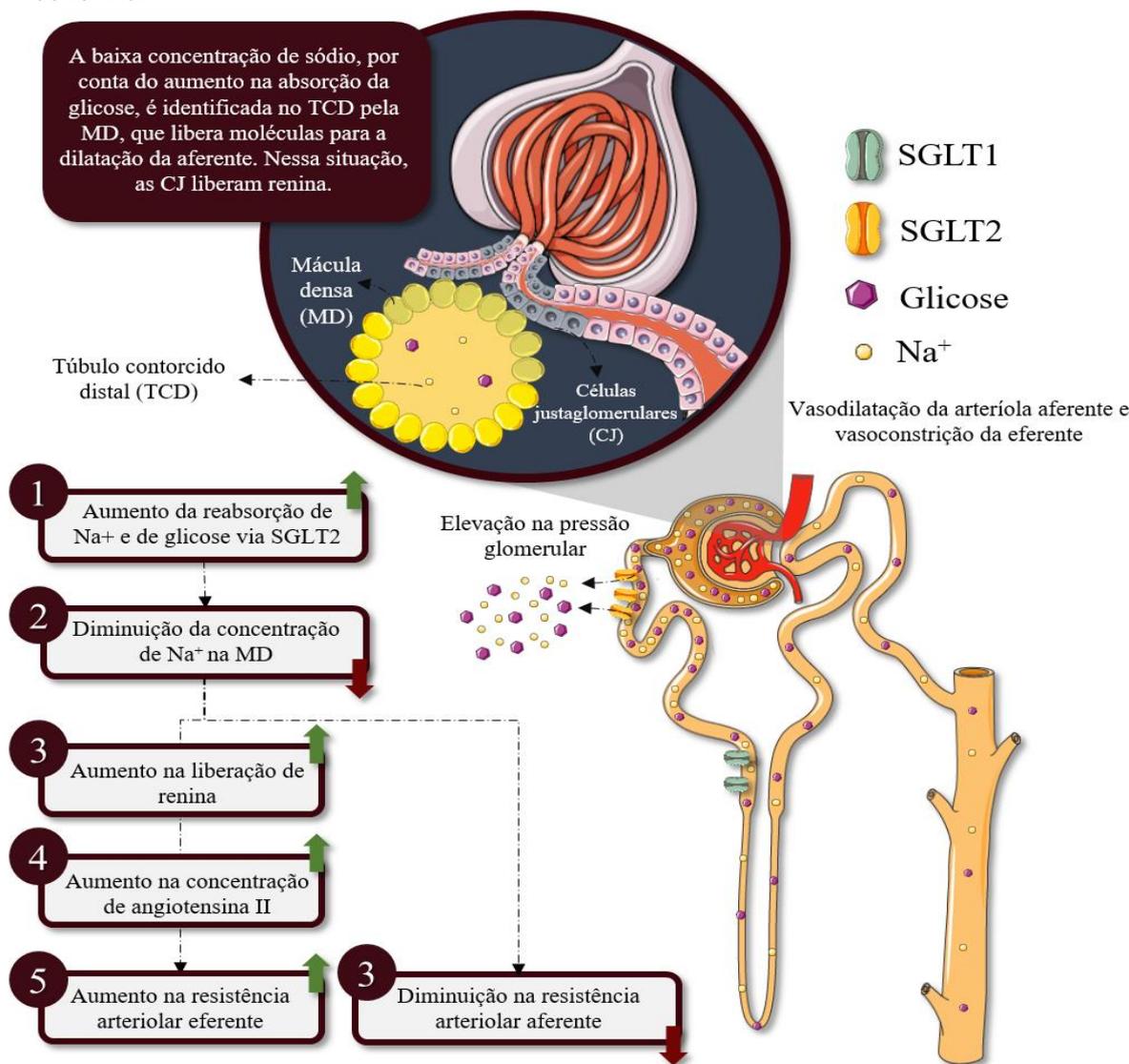


Fonte: SODRÉ GR, et al., 2024. Criado a partir de imagens disponibilizadas em Smart Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>), CC BY 4.0.

A reabsorção de glicose ocorre através da ação dos cotransportadores de sódio-glicose, sendo a atuação do SGLT2 mais expressiva do que a do SGLT1 (ANDERS HJ, et al., 2018). Ademais, a hiper-reabsorção de glicose aumenta também a reabsorção de sódio no túbulo proximal (**Figuras 1A e 1B**), diminuindo as taxas de cloreto de sódio na mácula densa (MD) e, portanto, reduzindo os sinais para o feedback tubuloglomerular (YANG Y e XU G, 2022). Por esse motivo, nos pacientes com DM descompensada, os baixos níveis de Na^+ , identificados pela MD, resultam em adaptações fisiológicas que induzem hipertensão glomerular e hiperfiltração (TAKENAKA T, et al., 2015). Ademais, vale pontuar que estudos em roedores indicam que, nos pacientes com DM, a expressão de NKCC2 (**Figura 1C**) possivelmente é maior em relação a um indivíduo saudável, o que também causa uma maior reabsorção de Na^+ e, conseqüentemente, afeta a TFG (SPIRES D, et al., 2019).

Concomitantemente, a secreção de renina aumentada em resposta à diminuição dos níveis de sódio (**Figura 2**), o que desencadeia a constrição da arteríola eferente (VALLON V e THOMSON SC, 2020; YANG Y e XU G, 2022). Dessa forma, a atuação desses mecanismos leva a um quadro de hipertensão glomerular e, conseqüentemente, aumento da TFG, característica clínica presente no início do acometimento renal pelo diabetes (ANDERS HJ, et al., 2018; YANG Y e XU G, 2022).

Figura 2 - Comportamento das arteríolas diante da concentração de sódio na MD e da liberação de renina.



Fonte: SODRÉ GR, et al., 2024. Criado a partir de imagens disponibilizadas em Smart Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>), CC BY 4.0.

Em razão da hiper-reabsorção tubular, ainda no diabetes precoce ocorre um processo de hipertrofia tubular e glomerular, que estão associados ao comprometimento da função renal e à sucessiva diminuição da TFG (DEFRONZO RA, et al., 2021; HABIB SL, 2018; UEHARA-WATANABE N, et al., 2022). O aumento da concentração intracelular de glicose nas células epiteliais, principalmente do túbulo proximal, leva a uma elevação da síntese e liberação de diversos fatores, incluindo fatores de crescimento como fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento transformador beta (TGF-β), que, por sua vez, estimulam o crescimento das células renais e de matriz extracelular (HABIB SL, 2018; DEFRONZO RA, et al., 2021). Além disso, pontua-se que a hiper-reabsorção

tubular de glicose ocasiona hipóxia de porções dos rins, uma vez que esses mecanismos são dependentes de energia e ocorre um desbalanço entre o aporte de oxigênio e a demanda pelo córtex renal. Isso pode desencadear uma isquemia relativa, com aumento da expressão de marcadores de estresse celular (DEFRONZO RA, et al., 2021; VALLON V e THOMSON SC, 2020; YANG Y e XU G, 2022).

Os efeitos tardios da hiperglicemia incluem disfunção endotelial, processo inflamatório, expansão da membrana basal glomerular, expansão mesangial e lesão podocitária (ALICIC RZ, et al., 2017; ANDERS HJ, et al., 2018). O endotélio glomerular faz parte da barreira de filtração glomerular, sendo altamente fenestrado com presença de glicocálice na membrana apical. Esse glicocálice é carregado negativamente e atua bloqueando a passagem de proteínas (FU J, et al., 2015). O excesso de glicose altera essa estrutura da barreira de filtração, especialmente pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO's), relacionadas à disfunção mitocondrial. Essas entidades altamente reativas desencadeiam um aumento da permeabilidade microvascular, clinicamente apresentada como microalbuminúria (LASSÉN E e DAEHN IS, 2020). A formação dessas ERO's associa-se também aos danos no DNA celular, fatores epigenéticos, formação de produtos finais de glicação avançada (que induzem lesão celular, alteram o funcionamento de proteínas e contribuem para o processo inflamatório) e desregulação da autofagia (AMORIM RG, et al., 2019; LIN YC, et al., 2018; GONZALEZ CD, et al., 2021).

Outro efeito muito importante que se relaciona aos mecanismos fisiopatológicos da DRD é a inflamação - desencadeada pela infiltração de monócitos e macrófagos - que pode resultar na formação de tecido fibroso e declínio da TFG (DEFRONZO RA, et al., 2021). Destaca-se ainda que a redução do número de podócitos em pacientes com DMT2 correlaciona-se com albuminúria e declínio da TFG apresentada por pacientes com essa patologia (ANDERS HJ, et al., 2018; DEFONZO RA, et al., 2021).

Fatores de risco e aspectos clínicos para a DRD

De acordo com Tavares et al. (2010), pode-se dizer que os fatores de risco para desenvolvimento de DM são: idade maior que 45 anos; sobrepeso (Índice de massa corporal > 25); obesidade central (cintura abdominal > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres, medida na altura das cristas ilíacas); antecedente familiar (mãe ou pai) de diabetes; hipertensão arterial (> 140/90 mmHg); colesterol HDL > 35 mg/DL e triglicérides e < 150 mg/DL; história de macrossomia ou diabetes gestacional; diagnóstico prévio de síndrome de ovários policísticos e doença cardiovascular, cerebrovascular ou vascular periférica. A maioria dos pacientes com DMT2 apresenta sobrepeso ou obesidade (cerca de 80%), que se constituem como fatores de risco para DRD. Vale destacar que fatores hormonais e inflamatórios associados também podem contribuir para que um paciente com DM passe a ter DRD, sendo que a adiposidade visceral foi um forte preditor para o desenvolvimento de microalbuminúria (MUSKIET MH, et al., 2015).

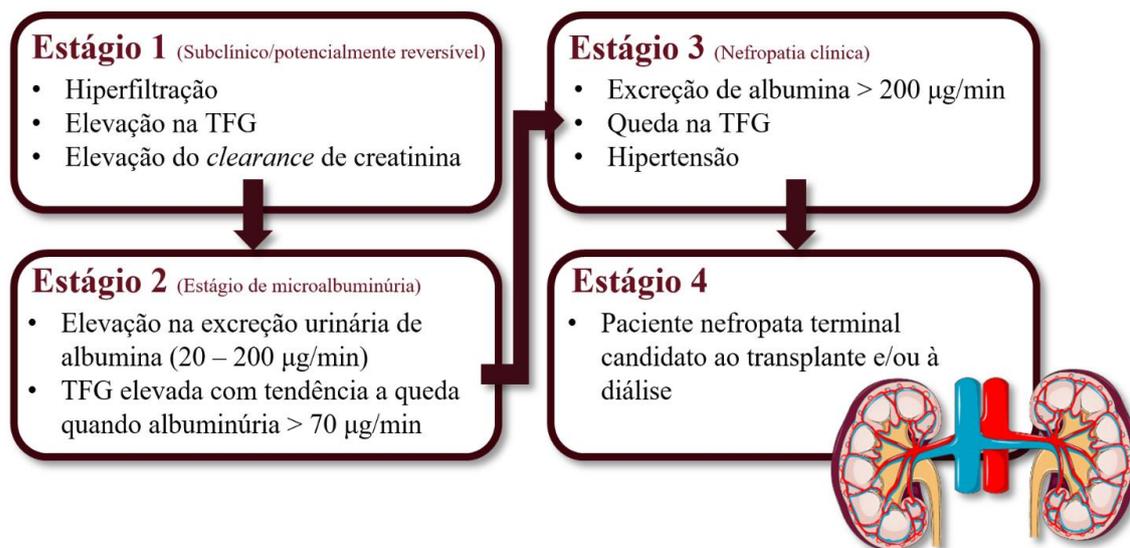
A hipertensão sistêmica é um problema precoce e comum em pacientes com DMT2 e contribui substancialmente para resultados adversos relacionados ao diabetes. Isso inclui elevação nos índices de mortalidade, maiores chances de acidente vascular cerebral, doença cardíaca e desenvolvimento ou progressão da DRD. Pacientes com diabetes e doença renal avançada tem uma incidência especialmente alta de hipertensão sistêmica e, devido à autorregulação renovascular prejudicada e um padrão de não queda da pressão arterial noturna, esses pacientes podem ser ainda mais suscetíveis a danos glomerulares induzidos pela pressão (MUSKIET MH, et al., 2015). Portanto, é possível afirmar que o controle da pressão arterial reduz os riscos da DRD.

Tavares et al. (2010) defende a tese de que há evidências de que os fatores de risco modificáveis de DMT2 podem contribuir para postergar e prevenir esta doença. A história natural da doença pode ser alterada através da adoção de um novo estilo de vida, em especial com a perda de peso e a realização de atividade física regular.

Em relação às considerações clínicas, destaca-se ainda que a DRC é uma condição potencialmente grave para pessoas com diabetes, já que aumenta o risco de complicações cardiovasculares, como o infarto agudo do miocárdio, e pode levar à falência dos rins (BOUÇA B, et al., 2021). A depender do grau de evolução da doença, é possível que ela seja classificada clinicamente em 4 estágios (**Figura 3**). O primeiro deles é

identificado por normoalbuminúria, elevação da TFG, hiperfiltração e aumento do clearance de creatinina. No segundo estágio, os exames do paciente indicam a eliminação de 20 a 200 µg de albumina por minuto (30-300 mg/24h) e uma TFG elevada, com tendência a queda a partir do momento em que a perda de albumina supera 70 µg/min. No terceiro estágio, observa-se uma proteinúria mais significativa e os sintomas passam a ser mais pronunciados. Ocorre queda na TFG, hipertensão e excreção de albumina maior que 200 µg/min (300 mg/24h). No estágio 4, o paciente já é considerado um nefropata terminal, que deverá recorrer a diálise ou ao transplante renal (AZEVEDO G, et al., 2022).

Figura 3 - Estágios da nefropatia diabética.



Fonte: SODRÉ GR, et al., 2024. Criado a partir de imagens disponibilizadas em Smart Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>), CC BY 4.0.

Tratamento e prevenção da DRD

Como descrito, a hiperglicemia crônica é o principal fator da cascata molecular envolvida nas complicações microvasculares características da DRD. Portanto, as opções de tratamento envolvem não só o uso de fármacos, mas também o controle glicêmico e a mudança de hábitos cotidianos, recomendados pelo Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease (KDIGO, 2022). Essas mudanças incluem terapia nutricional, em que cada indivíduo deve seguir um plano alimentar adequado e personalizado, e prática de exercício físico. O protocolo estabelece como ideal a realização de, no mínimo, 150 minutos de atividade física por semana, sendo a intensidade variável de acordo com a tolerância física, com a idade e com a capacidade cardiovascular do paciente (KDIGO, 2022). Considera-se, portanto, que essas medidas comportamentais são fundamentais para a eficácia da prevenção das complicações do DM e devem ser associadas ao uso das terapias farmacológicas (JOHNSON EL, et al., 2019).

As diretrizes da KDIGO (2022) recomendam o uso de metformina para o controle glicêmico de pacientes com DMT2 e com taxa de filtração glomerular estimada maior ou igual a 30 ml/min/1.73 m². A farmacodinâmica desse agente baseia-se no aumento da captação de insulina pelos tecidos-alvo. O medicamento em questão apresenta baixo risco de hipoglicemia e protege o usuário de possíveis eventos cardiovasculares. Além disso, a KDIGO sugere o uso de inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) junto à metformina, os quais impedem a reabsorção excessiva de sódio e glicose no túbulo proximal e, devido à constrição da arteríola aferente, diminuem a hiperfiltração e a hipertensão glomerular. Outrossim, eles ainda reduzem o volume plasmático e a tensão arterial, controlando a progressão da doença renal (BOUÇA B, et al., 2021). Prova da efetividade dessa medida é dada também pelo estudo CREDENCE, que mostrou que o uso de canagliflozina, um iSGLT2, na DRD nos indivíduos com DMT2 somado a inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona obteve diminuição de cerca de 30% de progressão da nefropatia diabética, quando comparado ao placebo (PERKOVIC V, et al., 2019).

Isto posto, pode-se afirmar que a prevenção do desenvolvimento e progressão da DRD mostra-se promissora com o controle nutricional e a prática de atividade física, somados ao uso de iSGLT2, de inibidores de SRAA, de medicamentos hipotensores e de hipoglicemiantes (DEFRONZO RA, et al., 2021).

CONCLUSÃO

O DM é uma patologia com elevada prevalência e incidência em todos os continentes, o que justifica a extrema necessidade de que sejam realizados cada vez mais estudos para que sua fisiopatologia, epidemiologia e fatores de riscos sejam melhores elucidados. Conforme progride, o diabetes é capaz de causar a DRD, que é a resultante da desregulação do metabolismo corporal e que é observada com mais frequência em certos grupos. Exemplos desses são as mulheres diabéticas, os adultos com mais de 65 anos e os cidadãos de países menos desenvolvidos. Com relação aos mecanismos fisiopatológicos da DRD, a hiperglicemia desencadeia uma série de alterações que comprometem a função renal, sendo que as mais imediatas são a hiperfiltração glomerular e hiper-reabsorção tubular de glicose acoplada ao sódio, fatores que contribuem para hipertrofia e hipóxia renal. Os efeitos tardios da hiperglicemia incluem disfunção endotelial associada ao estresse oxidativo, processo inflamatório, expansão da membrana basal glomerular, expansão mesangial e lesão podocitária. Em conjunto, esses mecanismos levam ao quadro de insuficiência renal que se relacionam ao quadro clínico da doença, marcado principalmente pelo declínio da TFG e albuminúria. Obesidade e sobrepeso, hipertensão arterial e fatores genéticos são fatores de risco para a progressão da doença. O tratamento é feito com base no controle glicêmico, na manutenção de um estilo de vida saudável e favorável ao quadro clínico do diabetes e no uso de metformina associada a iSGLT2, como a canagliflozina, a fim de controlar a glicemia e de prevenir a progressão da DRD por seus efeitos nefroprotetores.

REFERÊNCIAS

1. ALICIC RZ, et al. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2017; 12(12): 2032-2045.
2. AMORIM RG, et al. Kidney disease in diabetes mellitus: cross-linking between hyperglycemia, redox imbalance and inflammation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2019; 112(5): 577-587.
3. ANDERS HJ, et al. CKD in diabetes: Diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 2018; 14(6): 361-377.
4. AZEVEDO G, et al. Fisiopatologia e diagnóstico da nefropatia diabética: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022; 5(1): 3615-3637.
5. BOUÇA B, et al. Nefropatia diabética. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 2021; 16(2): 80-89.
6. CRASTO W, et al. Prevention of microvascular complications of diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2021; 50(3): 431-455.
7. DEFRONZO RA, et al. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nature Reviews Nephrology*, 2021; 17(5): 319- 334.
8. FU J, et al. Glomerular endothelial cell injury and cross talk in diabetic kidney disease. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, 2015; 308(4): 287-297.
9. GEMBILLO G, et al. Kidney disease in diabetic patients: from pathophysiology to pharmacological aspects with a focus on therapeutic inertia. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(9).
10. GONZALEZ CD, et al. Autophagy dysregulation in diabetic kidney disease: From pathophysiology to pharmacological interventions. *Cells*, 2021; 10(9).
11. HABIB SL. Kidney atrophy vs hypertrophy in diabetes: which cells are involved? *Cell Cycle*, 2018; 17(14): 1683-1687.
12. JOHNSON EL, et al. Standards of medical care in diabetes - 2019 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*, 2019; 37(1): 11-34.
13. KDIGO. Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. 2022. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(22\)00507-5/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(22)00507-5/pdf). Acessado em: 22 de junho de 2023.
14. KOYE DN, et al. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2018; 25(2): 121-132.
15. LASSÉN E, DAEHN IS. Molecular mechanisms in early diabetic kidney disease: glomerular endothelial cell dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 21(24).

16. LIN YC, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2018; 117(8): 662-675.
17. MACIEL RO, et al. Nefropatia diabética – incidência e fatores de risco associados. *Brazilian Journal of Health Review*, 2019; 2(4): 3808-3823.
18. MUSKIET MH, et al. Pleiotropic effects of type 2 diabetes management strategies on renal risk factors. *Lancet Diabetes Endocrinology*, 2015; 3(5): 367-381.
19. PERKOVIC V, et al. canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 2019; 380(24): 2295-2306.
20. REIDY K, et al. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 2014; 124(6): 2333-2340.
21. SPIRES D, et al. Ion Channels and Transporters in Diabetic Kidney Disease. *Current Topics in Membranes and Transport*, 2019; 83: 353-396.
22. TAKENAKA T, et al. How the kidney hyperfiltrates in diabetes: From molecules to hemodynamics. *World Journal of Diabetes*, 2015; 6(4): 576-582.
23. TAVARES DM, et al. Diabetes mellitus: fatores de risco, ocorrência e cuidados entre trabalhadores de enfermagem. *Acta Paulista de Enfermagem*, 2010; 23(5): 671-676.
24. THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2021; 18(6).
25. THOMAS MC, et al. Diabetic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015; 15018: 1-20.
26. UEHARA-WATANABE N, et al. Direct evidence of proximal tubular proliferation in early diabetic nephropathy. *Scientific Reports*, 2022; 12(778).
27. VALLON V, THOMSON SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 2020; 16(6): 317-336.
28. YAMANOUCHI M, et al. Nonproteinuric diabetic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology*, 2020; 24(7): 573-581.
29. YANG Y, XU G. Update on pathogenesis of glomerular hyperfiltration in early diabetic kidney disease. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; 13 (872918): 1-11.
30. YU SM, BONVENTRE JV. Acute kidney injury and progression of diabetic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2018; 25(2): 166-180.