

Ana Rita Dias Sequeira

Nefropatia Diabética — Novos Fármacos

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Alexandrina Maria Ferreira Santos Pinto Mendes e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Rita Dias Sequeira

Nefropatia Diabética — Novos Fármacos

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Alexandrina Maria Ferreira Santos Pinto Mendes e apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Rita Dias Sequeira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010128823, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de julho de 2015.

(Ana Rita Dias Sequeira)

Coimbra,

10 de Julho de 2015

A Tutora da Monografia:

(Professora Doutora Alexandrina Maria Ferreira Santos Pinto Mendes)

A Aluna:

(Ana Rita Dias Sequeira)

Agradecimentos

Os meus mais sinceros agradecimentos a todos aqueles que fizeram parte destes últimos anos de vida académica:

Aos meus pais e irmão pelo apoio e afeto incondicional.

Aos meus amigos por todos os bons momentos partilhados e pelos obstáculos ultrapassados em conjunto.

À Professora Doutora Alexandrina Mendes pelo auxílio e disponibilidade demonstrada.

Ao corpo docente e não docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por todo o conhecimento transmitido ao longo destes últimos cinco anos.

Índice

1.	Abreviaturas.....	5
2.	Resumo	6
3.	Abstract	6
4.	Introdução.....	7
5.	História Natural da Nefropatia Diabética.....	7
6.	Fisiopatologia da Nefropatia Diabética.....	8
6.1	Alterações Hemodinâmicas no Glomérulo.....	8
6.2	Captação de Glucose e seu Metabolismo.....	9
6.3	Podócitos.....	9
6.4	Stress Oxidativo	10
6.5	Mecanismo Unificador de como a Hiperglicémia conduz às Complicações da Diabetes	10
6.5.1	Via do Poliol.....	11
6.5.2	A Via Biossintética de Hexosaminas	11
6.5.3	Sinalização através da Proteína Cinase C.....	11
6.5.4	Glicação Não-Enzimática de Proteínas.....	12
6.6	Sistema renina-angiotensina-aldosterona (renin-angiotensin-aldosterone system - RAAS)	12
6.7	Fatores Genéticos de Risco	13
6.8	Síndrome Metabólico/Obesidade e Doença Renal	13
7.	Prevenção e Tratamento da Nefropatia Diabética.....	14
7.1	Controlo da Glicémia.....	14
7.2	Controlo da Pressão Arterial	15
7.3	Controlo Lipídico	16
7.4	Lesões Renais e Doença Renal Terminal	17
8.	Novas Abordagens	17
8.1	Ensaio Terminados	17
8.1.1	Tratamento baseado no Sistema de Incretinas.....	17
8.1.2	Ativadores dos Recetores da Vitamina D.....	18
8.2	Ensaio em Curso.....	18
8.2.1	Antagonistas do Recetor da Endotelina	18
8.2.2	Antagonistas do Recetor Mineralocorticoide	19
8.2.3	Anti-corpos Anti-TGF- β	20
8.2.4	Outros agentes terapêuticos	20
9.	Conclusão.....	20
10.	Bibliografia	21

I. Abreviaturas

ND – Nefropatia Diabética

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

PA – Pressão Arterial

GBM – *Glomerular Basement Membrane*

TGF- β – *Transforming Growth Factor β*

ROS – *Reactive Oxygen Species*

PKC – *Protein Kinase C*

GFAT – *Fructose-6-Phosphate Amidotransferase*

eNOS – Isoforma Endotelial da Sintase de Óxido Nítrico

MAPK – *Mitogen-Activated Protein Kinases*

AGEs – *Advanced Glycation End Products*

RAAS – *Renin-Angiotensin-Aldosterone System*

MCP-I – *Monocyte Chemoattractant Protein-I*

Ang II – Angiotensina II

GWAS – *Genome-Wide Association Studies*

DCCT – *Diabetes Control and Complications Trial*

UKPDS – *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

ADA – *American Diabetes Association*

IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

KDOQI – *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

KDIGO – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

GLP-I – *Glucagon-like Peptide I*

DPP4 – DiPeptidil Peptidase-4

ETA – Recetor da Endotelina-I

ETB – Recetor da endotelina B

2. Resumo

A nefropatia diabética (ND) é a principal causa de doença renal crónica e de doença renal terminal nos países desenvolvidos. (Chen, Khoury and Ziyadeh, 2013) A sua fisiopatologia é complexa, já que envolve uma série de alterações metabólicas e bioquímicas, causadas por distúrbios na homeostase da glicose. (Wolf, Gunter and Ritz, 2003) Sendo assim, a hiperglicémia é um pré-requisito para que a ND ocorra mas a predisposição genética desempenha também um papel fundamental para o seu aparecimento e desenvolvimento. (Freedman *et al.*, 2007)

Atualmente existem medidas de prevenção e de tratamento a ser seguidas por diabéticos com ou sem complicações, incluindo a ND. No entanto, muito trabalho é ainda necessário, e até urgente, neste campo da saúde. Desta forma, algumas alternativas terapêuticas estão a ser investigadas, tanto em modelos animais como em humanos, sendo que ainda nenhuma se revelou completamente satisfatória na prevenção e/ou na completa regressão da ND.

Palavras-chave: diabetes, nefropatia diabética, fisiopatologia, glicémia, prevenção, tratamento.

3. Abstract

Diabetic nephropathy (DN) is the major cause of end-stage renal disease in the industrialized world. (Chen *et al.*, 2013) The pathophysiology of this condition is complex because it involves a number of metabolic and biochemical changes caused by disturbed glucose homeostasis. (Wolf, Gunter and Ritz, 2003) So, hyperglycemia is a necessary prerequisite for the development of diabetic nephropathy but genetic susceptibility is also crucial for its appearance and progression. (Freedman *et al.*, 2007)

However, there are preventive measures and treatments to be followed by diabetic people, with or without complications associated, including DN. Nonetheless, a lot of urgent work still needs to be done in this field. Some therapeutic alternatives are under investigation in animal models and even in humans but, until now, none turned out to be totally satisfactory in prevention and/or in complete regression of DN.

Keywords: diabetes, diabetic nephropathy, physiopathology, glycemia, prevention, treatment.

4. Introdução

Atualmente existem, aproximadamente, 200 milhões de diabéticos em todo o mundo, sendo que, no ano de 2030, estima-se que atinjam os 366 milhões (Chen *et al.*, 2013). A *diabetes mellitus* é uma doença com algumas variantes, sendo as principais a diabetes tipo 1 e a diabetes tipo 2. No primeiro caso, é uma doença auto-imune caracterizada por uma destruição dos ilhéus pancreáticos, mediada por anticorpos. No segundo caso, consiste numa combinação de resistência à insulina e deficiência da mesma. Por um período de tempo, esta insulinoresistência é compensada com um aumento da secreção de insulina, mas, gradualmente, ocorre um declínio da funcionalidade das células pancreáticas β , culminando na insuficiente produção de insulina (Wolf, Gunter and Sharma, 2015).

Dos diabéticos tipo 1 existentes, até um terço vai desenvolver nefropatia após, sensivelmente, 20 anos desde o aparecimento da doença (Selby *et al.*, 1990). No entanto, a prevalência de nefropatia nestes diabéticos tem vindo a diminuir, provavelmente, devido a um melhor controlo da glicémia (Bojestig *et al.*, 1994) e da hipertensão (Chen *et al.*, 2013).

Dentre os diabéticos tipo 2, o risco de desenvolver ND é menos claro e varia com factores étnicos. Para além disso, o número de casos deste género não tem diminuído já que existe um aumento da prevalência da *diabetes mellitus* tipo 2 na população envelhecida e uma maior taxa de sobrevivência de diabéticos com nefropatia (Chen *et al.*, 2013).

5. História Natural da Nefropatia Diabética

Embora existam dois tipos mais prevalentes da diabetes, a fisiopatologia base da ND aparenta ser muito semelhante em ambos (Chen *et al.*, 2013). Esta complicação da diabetes divide-se em cinco estadios clínicos (Mogensen, Christensen and Vittinghus, 1983), de acordo com valores de taxa de filtração glomerular (TFG), albuminúria e pressão arterial (PA) (Tabela 1) (Chen *et al.*, 2013).

Estadio	GFR	Albuminúria	PA	Anos após Diagnóstico
1. Hiperfiltração	Normal	< 30 mg/d	Normal	0
2. Microalbuminúria	Normal – Aumento Ligeiro	30 – 300 mg/d	A Aumentar	5 - 15
3. Proteinúria	Normal – A Diminuir	> 300 mg/d	Aumentada	10 - 20
4. Nefropatia Gradual	A Diminuir	A Aumentar	Aumentada	15 – 25
5. Doença Renal Terminal	< 15 ml/min	Colossal	Aumentada	20 - 30

Tabela 1 - Estadios Clínicos da Nefropatia Diabética; Adaptado de Chen *et al.*, 2013.

No entanto, pequenas variações podem ser verificadas na história natural da ND entre doentes do tipo 1 e do tipo 2. Por exemplo, enquanto o estadio I é claramente identificado em indivíduos com diabetes tipo 1, (Chen *et al.*, 2013) em diabéticos tipo 2 este nem sempre é perceptível devido à avançada idade da maioria dos doentes; apesar de poder existir alguma nefromegalia e hiperfiltração (Nelson *et al.*, 1997). Para além disto, a maioria dos diabéticos, sobretudo tipo 2, nunca atingem o estadio final da ND devido ao elevado risco de morte por eventos cardiovasculares (Chen *et al.*, 2013).

6. Fisiopatologia da Nefropatia Diabética

6.1 Alterações Hemodinâmicas no Glomérulo

As alterações de fluxo sanguíneo ao nível do rim são das primeiras consequências da diabetes (Rudberg, Persson and Dahlquist, 1992). Dentre estas alterações, a hipertensão dos capilares do glomérulo é a aquela que mais impacto tem na progressão das lesões glomerulares (Hostetter, 2001). Esta hipertensão é ainda acompanhada por um aumento do fluxo sanguíneo, causado por uma dilatação da arteríola aferente, não havendo dilatação da eferente (Figura 1) (Chen *et al.*, 2013).

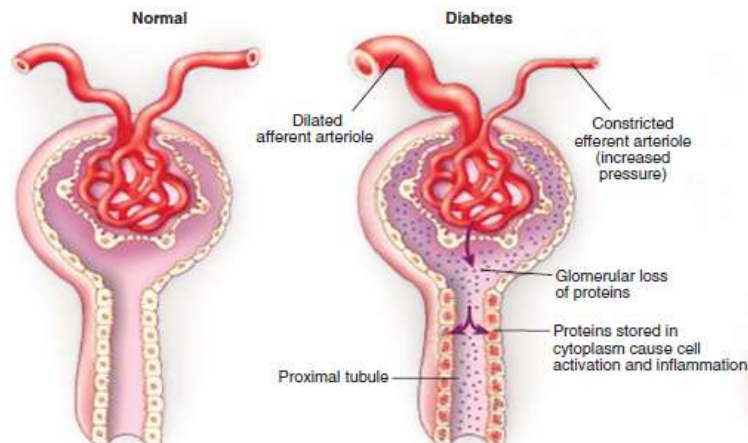


Figura 1 - Comparação de um Nefrônio Normal com um Nefrônio com Nefropatia Diabética; Fonte: (Wolf, Gunter and Sharma, 2015).

Várias hipóteses têm surgido na tentativa de explicar a ocorrência destas alterações hemodinâmicas ao nível do rim diabético. Veja-se, por exemplo, a que refere como principal mecanismo causador uma alteração na função vascular. Nesta hipótese refere-se que as células do músculo liso vascular, as mesangiais e as endoteliais respondem a uma combinação de altas concentrações de glicose, autacoides locais e sinais sistémicos, modificando a forma como normalmente responderiam ao valor de PA existente (Chen *et al.*, 2013).

Posteriormente, a lesão renal progressiva acontece. Uma potencial explicação para tal é que o aumento da pressão capilar no glomérulo provoca nas células mesangiais um processo de expansão, com perda de ligações à membrana basal glomerular (*glomerular*

basement membrane - GBM), o que resulta no desnudamento desta mesma membrana (Chen *et al.*, 2013). Para além disto, esta anormal expansão das células mesangiais aparenta estimular a produção de *transforming growth factor* β (TGF- β), conduzindo ao aparecimento de esclerose (Gruden *et al.*, 2000)(Riser *et al.*, 1998).

6.2 Captação de Glicose e seu Metabolismo

Apesar da hiperglicémia existente nos indivíduos diabéticos, é a alta concentração intracelular de glicose que aparenta ser essencial para o aparecimento e desenvolvimento de alterações patológicas, nomeadamente a nível renal. Tal deve-se ao facto das células do rim captarem glucose através de transportadores transmembranares não dependentes da ação da insulina (Hoffman and Ziyadeh, 1995).

O transportador mais expressado no rim é o GLUT-1, que, normalmente, estaria saturado com níveis fisiológicos de glicose (Hoffman and Ziyadeh, 1995). Contudo, a distribuição e expressão celular deste transportador é alterada com a diabetes. Enquanto muitos tecidos diminuem a expressão de GLUT-1 em caso de hiperglicémia, as células mesangiais aumentam-na, nessas mesmas condições (Heilig, Brosius and Henry, 1997). Com as altas concentrações intracelulares de glicose que daí resultam, várias cascatas de sinalização essenciais para o aparecimento e progressão da ND são iniciadas (Chen *et al.*, 2013). Contudo, a hiperglicémia não é a única responsável pelo aumento da expressão de GLUT-1. Também o TGF- β contribui para esta alteração celular (Inoki *et al.*, 1999).

6.3 Podócitos

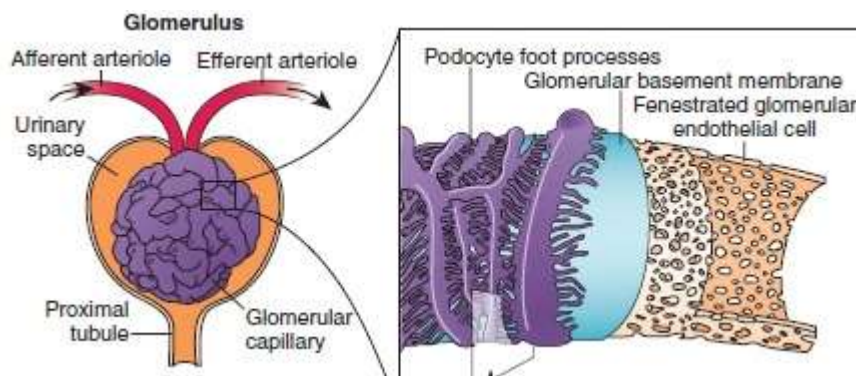


Figura 2 - Localização dos Podócitos no Glomérulo; Fonte: (Wolf, Gunter and Sharma, 2015).

Um tipo de células renal bastante envolvido na patogenia de várias nefropatias, incluindo a diabética, são os podócitos (Chen *et al.*, 2013). Estes constituem o folheto visceral da cápsula de *Bowman* e envolvem os capilares glomerulares, formando as fendas de filtração (Figura 2). No entanto, na diabetes tipo 1 e tipo 2 ocorre uma diminuição na densidade e quantidade de podócitos (Steffes *et al.*, 2001)(Vestra *et al.*, 2003), observando-se

a presença destas células na urina de diabéticos (Chen *et al.*, 2013). Desta forma, há um desnudamento da GBM, ocorre um contacto direto entre esta e o folheto parietal da cápsula de *Bowman*, permitindo a formação de sinéquias, que também contribui para o desenvolvimento de glomeruloesclerose (Pavenstädt, Kriz and Kretzler, 2003).

6.4 Stress Oxidativo

As espécies reativas de oxigénio (*reactive oxygen species* - ROS) participam no aparecimento de complicações microvasculares da diabetes, incluindo a ND, (Koya *et al.*, 2003) estando a sua produção aumentada quando há exposição prolongada a altos níveis de glicémia (Brownlee, 2001). O aumento da sua produção, em células como as renais, advém da grande concentração intracelular de glicose, fazendo com que a quantidade desta que é oxidada através do ciclo de *Krebs* seja maior, o que resulta numa génese de NADH, FADH₂ (dadores de eletrões) mais elevada do que num estado fisiológico. Assim, mais eletrões são fornecidos na cadeia respiratória da mitocôndria (Brownlee, 2001), onde, ao atingir um valor crítico, há uma doação exagerada de eletrões à molécula de oxigénio, criando-se as ROS (Wolf, Gunter and Sharma, 2015).

Por sua vez, as ROS ativam algumas das mais importantes vias envolvidas no aparecimento e progressão da ND, designadas no seu conjunto de Mecanismo Unificador de como a Hiperglicémia conduz às Complicações da Diabetes (Wolf, Gunter and Sharma, 2015). Para além disto, as ROS também contribuem para a perda de podócitos que existe em indivíduos diabéticos, visto que a sua acumulação nessas células renais conduz à sua apoptose (Susztak *et al.*, 2006).

6.5 Mecanismo Unificador de como a Hiperglicémia conduz às Complicações da Diabetes

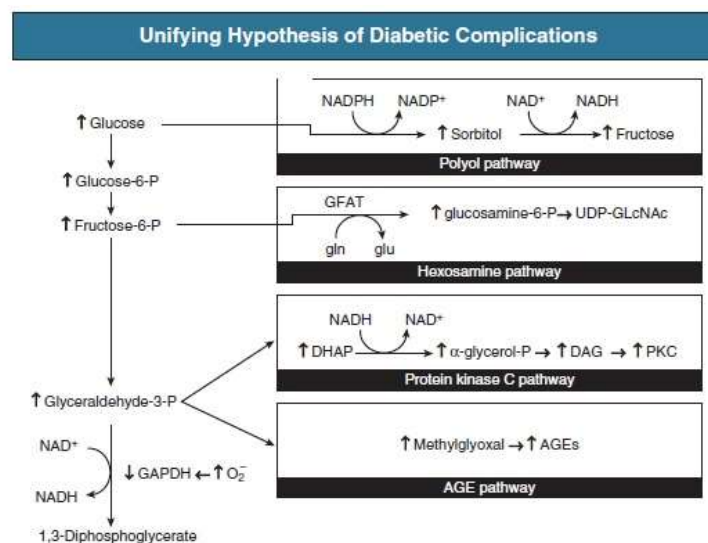


Figura 3 - Mecanismo Unificador das Complicações da Diabetes; Fonte: (Wolf, Gunter and Sharma, 2015).

6.5.1 Via do Poliol

A via do Poliol consiste na conversão de glicose em sorbitol e, eventualmente, em frutose (Wolf, Gunter and Sharma, 2015), podendo ter responsabilidade em muito dos primeiros sinais da ND (Chen *et al.*, 2013). Dadas as elevadas concentrações intracelulares de glicose nas células renais, há maior formação de frutose pela via do poliol, e, portanto, há um aumento da redução de NAD^+ para NADH, criando uma descompensação no *ratio* NAD^+/NADH . Por sua vez, isto contribui para o aparecimento de processos anormais nas células renais, como por exemplo: produção elevada de ROS, de TGF- β e estimulação da proteína cinase C (*protein kinase C* – PKC) (Brownlee, 2001).

6.5.2 A Via Biossintética de Hexosaminas

Nesta via ocorre a conversão da frutose-6-fosfato em glucosamina-6-fosfato, catalisada pela frutose-6-fosfato amidotransferase (*fructose-6-phosphate amidotransferase* - GFAT), tendo como produtos finais as hexosaminas (Chen *et al.*, 2013). Com a ativação desta via, a produção de TGF- β é estimulada, como sugerem estudos em que a sua síntese diminuiu por tratamento de células com um nucleótido *antisense* para a GFAT ou com azaserina (um inibidor desta mesma enzima) (Kolm-Litty *et al.*, 1998). A via biossintética de hexosaminas também regula a função vascular ao inibir a isoforma endotelial da sintase de óxido nítrico (eNOS) (Du *et al.*, 2001).

6.5.3 Sinalização através da Proteína Cinase C

A relação entre hiperglicemia e a ativação da PKC atribui-se ao metabolismo intracelular aumentado de glicose, do qual resulta a síntese de diacilglicerol: o principal ativador da PKC (Chen *et al.*, 2013). Esta via parece, ainda, estar relacionada com a via do poliol, visto que a formação deste ativador depende também da quantidade de NADH existente (Tilton *et al.*, 1992).

O aumento de atividade da PKC parece conduzir ao aumento da produção da matriz extracelular, através do aumento da expressão de fibronectina, laminina e colagénio tipo IV (Ayo *et al.*, 1991). Também a família das cinases de proteínas ativadas por mitogénios (*Mitogen-activated protein kinases* - MAPK) é estimulada pela ativação da PKC, sendo a enzima ERK o membro mais afetado (Chen *et al.*, 2013). O aumento de atividade desta enzima contribui para a indução do TGF- β e, ainda, para a produção de matriz extracelular (Isono *et al.*, 2000).

6.5.4 Glicação Não-Enzimática de Proteínas

As proteínas glicadas resultam de uma ligação covalente entre um açúcar e os grupos amina reativos de uma proteína. Como esta é uma reação que acontece devagar, o grau e duração da hiperglicémia influencia a quantidade de proteínas glicadas que é produzida. Por sua vez, estes compostos ainda podem sofrer várias mudanças como rearranjos espontâneos, desidratação e/ou reações de polimerização, originando os produtos finais de glicação avançada (*advanced glycation end products* – AGEs) (Chen *et al.*, 2013).

A nível renal, as proteínas estruturais e da matriz são susceptíveis à conversão para AGEs, cuja deposição no rim contribui para danos tecidulares progressivos (Chen *et al.*, 2013). Estes produtos estimulam o fator de crescimento do tecido conjuntivo, que, por sua vez, medeia muitos dos efeitos profibróticos do TGF- β (Gore-Hyer *et al.*, 2002). Para além disto, o declínio da função renal aumenta a retenção de AGEs no sangue, agravando ainda mais a situação clínica do diabético, (Chen *et al.*, 2013) como se verifica ao nível dos podócitos. Tal deve-se ao facto destas células renais expressarem um recetor com afinidade para os AGEs, cuja expressão está aumentada na presença de maiores concentrações destes produtos (Wendt *et al.*, 2003). A ativação deste recetor desencadeia várias cascatas de sinalização intracelulares, que resulta, por exemplo, no aumento do *stress* oxidativo (Chen *et al.*, 2013).

6.6 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (Renin-Angiotensin-Aldosterone System - RAAS)

Este sistema é ativado na presença de diabetes (Chen *et al.*, 2013) e desempenha um papel essencial no recrutamento de macrófagos para o rim. Estas afirmações são suportadas por biópsias realizadas em diabéticos com ND e investigações em vários modelos animais, onde foram encontradas infiltrações de células mononucleares no compartimento glomerular (Noronha, Fujihara and Zatz, 2002). Para além disto, foi demonstrado que a hiperglicémia estimula a expressão da proteína quimioatractiva de monócitos - I (*monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1) em células mesangiais, o que também contribui para a formação destas infiltrações (Chen *et al.*, 2013). Contudo, a MCP-1 não atua só a nível dos macrófagos, sendo também responsável pelo aumento da motilidade dos podócitos, tornando esta camada celular mais permeável à albumina (Lee *et al.*, 2009).

Os constituintes do RAAS estão ainda envolvidos noutros mecanismos da fisiopatologia da ND, como é o caso da angiotensina II (Ang II), que induz a produção de fatores de crescimento e de várias citocinas e quimiocinas pro-inflamatórias e profibróticas nas células renais (Wolf, G., 2004). Esta atua ainda a nível dos podócitos, onde causa o aparecimento de quistos e descolamentos locais da GBM (Hoffmann *et al.*, 2004).

Também a angiotensina IV, resultante da metabolização enzimática da Ang II, interfere no sistema renal de doentes diabéticos. Esta molécula liga-se ao recetor AT4, que é largamente expresso no rim, e induz fibrose renal. Além do mais, as enzimas responsáveis pela conversão de Ang II para IV estão aumentadas quando a concentração de Ang II também é alta, o que acontece em casos de ND. Logo, há maior formação de angiotensina IV nestes casos (Thaiss *et al.*, 1996).

A aldosterona, também componente deste sistema, tem a sua própria contribuição no desenvolvimento da ND. Parece estar envolvida na expressão aumentada do TGF- β , deposição de colagénio (Fujisawa *et al.*, 2004) e progressão da proteinúria, uma vez que a administração de antagonistas da aldosterona atenua estes mesmos efeitos (Sato *et al.*, 2003).

6.7 Fatores Genéticos de Risco

Para além da hiperglicémia, a existência de determinados fatores genéticos pode ser determinante para o risco aumentado de ND. Uma prova desta afirmação encontra-se num estudo experimental no qual modelos animais normoglicémicos receberam transplantes de medula de animais diabéticos tipo 2 e começaram a produzir precursores de células mesangiais transmissores de ND (Zheng *et al.*, 2004). Também o facto de na mesma família, tanto em diabéticos tipo 1 como 2, em caucasianos e não-caucasianos, existirem casos de ND, reforça esta ideia. Por exemplo, um doente com diabetes tipo 1 que tenha um parente de primeiro grau com diabetes e nefropatia tem um risco de 83% de vir a desenvolver ND, enquanto, se tiver um parente de primeiro grau apenas com diabetes, o risco desce para 17% (Seaquist *et al.*, 1989).

Numa tentativa de melhor esclarecer o papel dos fatores genéticos na fisiopatologia de várias doenças, incluindo na ND, existe a metodologia *Genome-Wide Association Studies* (GWAS), que consiste no *screening* de todo o genoma para identificação de polimorfismos de um só nucleótido possivelmente associados a esta doença. Assim, conseguem-se identificar áreas do genoma envolvidas na doença renal, o que leva a uma melhor avaliação, por parte dos clínicos e investigadores, do risco que dada pessoa tem de desenvolver ND, abrindo portas a uma medicina mais personalizada (Chen *et al.*, 2013).

6.8 Síndrome Metabólico/Obesidade e Doença Renal

O síndrome metabólico define-se pela presença de, pelo menos, três destes cinco parâmetros: perímetro abdominal elevado, trigliceridémia elevada, HDL baixo, hipertensão e glicémia em jejum elevada (Park *et al.*, 2003). Contudo, o reconhecimento da forte influência que este síndrome tem sobre o funcionamento do rim só aconteceu num passado recente,

(Bagby, 2004) com a verificação que cada um destes parâmetros aumentava o risco de insuficiência renal (Chen *et al.*, 2013).

Vários estudos demonstram que em indivíduos obesos o perfil hemodinâmico está alterado, tendo o fluxo sanguíneo renal aumentado e uma leve hiperfiltração glomerular (Adelman, 2002). A semelhança entre estes sinais com as características de uma ND no estado inicial é considerável, mas os mediadores da doença renal associada à obesidade e/ou síndrome metabólico ainda não foram identificados (Chen *et al.*, 2013).

7. Prevenção e Tratamento da Nefropatia Diabética

A prevenção da ND e a implementação de um tratamento que atrase a progressão desta doença são essenciais para evitar ou, pelo menos, adiar o aparecimento do último estadio desta patologia: a doença renal terminal (Whittier, Lewis and Lewis, 2008). No entanto, nenhum tratamento atua nos processos moleculares responsáveis por esta doença, existindo apenas o tratamento multifactorial (Fineberg, Jandeleit-Dahm and Cooper, 2013).

7.1 Controlo da Glicémia

Um mau controlo da glicémia está associado ao desenvolvimento e progressão de várias complicações da diabetes, nomeadamente a ND. Deste modo, um controlo intensivo do nível de glicose no sangue é essencial na prevenção destas complicações, como vários estudos o demonstram (Whittier *et al.*, 2008).

Nos ensaios *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (Writting Team, DCCT, 2003) e *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (Study Group, UKPDS, 1998) foi testada a hipótese de que um controlo intensivo do nível de glicémia pode abrandar ou prevenir o desenvolvimento de complicações da diabetes, incluindo ND. No primeiro ensaio, todos os participantes eram diabéticos tipo I e verificou-se que aqueles que pertenciam ao grupo do controlo intensivo tinham uma incidência significativamente menor de microalbuminúria e albuminúria do que os do grupo de controlo. Para além disso, este efeito benéfico persistiu após o fim do ensaio, já que no seguimento a longo prazo dos participantes, aqueles do controlo intensivo continuavam mais “protegidos” contra o desenvolvimento de microalbuminúria, albuminúria e hipertensão (Writting Team, DCCT, 2003). Deste modo, ficou demonstrado que um controlo intensivo do nível de glicémia, em diabéticos tipo I, abranda ou previne o desenvolvimento de ND (Whittier *et al.*, 2008).

No UKPDS a mesma hipótese foi estudada mas em diabéticos tipo 2 (Study Group, UKPDS, 1998). Os resultados revelaram que os participantes no grupo de controlo intensivo apresentavam melhores valores em todos os *endpoints* relacionados com a diabetes, (Whittier *et al.*, 2008) incluindo uma redução de 30% do risco de desenvolvimento de

microalbuminúria (Study Group, 1998). Ou seja, de acordo com este ensaio, um controlo intensivo da glicémia em diabéticos tipo 2 também tem efeito benéfico na prevenção da ND.

Posto isto, apesar de não haver um nível ótimo de controlo da glicémia, as guidelines atuais da Associação Americana da Diabetes (*American Diabetes Association - ADA*) recomendam que o nível de hemoglobina A1c deve ser mantido abaixo de 7% tanto em diabéticos tipo 1 como tipo 2 (*American Diabetes Association, 2007*). Contudo, também existem guidelines que aceitam níveis de hemoglobina A1c até 8% se o diabético tiver outras condições que provoquem morbidade e doença micro ou macrovascular avançada e, portanto, tenha maior dificuldade no controlo intensivo da glicémia. Neste grupo podem-se incluir, por exemplo, diabéticos com ND de grau avançado (*Fernandez-Fernandez, Beatriz et al., 2014*).

7.2 Controlo da Pressão Arterial

Para os diabéticos com ND já instalada existem fortes evidências da importância do controlo da PA e do uso de terapia anti-hipertensora. Contudo, os benefícios deste tratamento em diabéticos tipo 1 e 2, ainda sem nefropatia, não estão totalmente comprovados (*Whittier et al., 2008*).

O estudo *Appropriate Blood Pressure in Diabetes* (*Schrier et al., 2002*) foi desenhado para avaliar a importância do controlo da PA como medida preventiva do aparecimento de doença renal progressiva em diabéticos tipo 2 e normotensos. Os resultados mostram que no grupo de controlo intensivo da PA houve uma diminuição significativa no desenvolvimento de albuminúria. No entanto, o principal *endpoint* do ensaio era a clearance de creatinina, e nenhuma diferença significativa foi detetada entre o grupo de controlo intensivo e o de controlo convencional (*Whittier et al., 2008*).

Já para os diabéticos com microalbuminúria, segundo uma meta-análise de ensaios clínicos que abrangeu 698 diabéticos tipo 1 não-hipertensos, demonstrou-se que o tratamento destes doentes com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) diminuiu a progressão para macroalbuminúria em 60% e, ainda, aumentou a probabilidade de regressão para normoalbuminúria (*Trialist Group, 2001*). Também os antagonistas do receptor da Ang II mostraram ter este efeito nefroprotetor no ensaio *The Effect of Irbesartan in the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes* (*Parving et al., 2001*). Os participantes eram diabéticos tipo 2 com microalbuminúria e os resultados revelaram que os grupos sujeitos a tratamento com irbesartan tinham um nível de albuminúria significativamente mais baixo que o grupo com placebo. Para além disso, este ensaio demonstrou que a dose é importante na eficácia terapêutica, sendo que o grupo a

receber 300 mg/dia de irbesartan teve um nível de albuminúria mais baixo que grupo a receber 150 mg/dia de irbesartan (Whittier *et al.*, 2008). Tal como nos diabéticos com microalbuminúria, os agentes mais importantes no tratamento dos diabéticos com macroalbuminúria, e hipertensão associada, são os bloqueadores do RAAS (Fineberg *et al.*, 2013).

Sendo assim, o controlo intensivo da PA na população diabética é de extrema importância, incluindo na fase de prevenção, porque para além da ND, também é essencial a monitorização do risco de eventos cardiovasculares (Whittier *et al.*, 2008). Relativamente ao valor do controlo intensivo da PA apenas como medida preventiva da ND, segundo as guidelines de 2012 de KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) para a diabetes e doença renal crónica (National Kidney Foundation, 2012) e as guidelines de 2014 da ADA (American Diabetes Association, 2014) não é recomendada a administração de bloqueadores do RAAS apenas com esse objetivo. Por último, e tendo em conta estes dados, os bloqueadores do RAAS são os fármacos de primeira linha no tratamento da hipertensão e/ou albuminúria em diabéticos tipo 1 e tipo 2 (American Diabetes Association, 2012).

7.3 Controlo Lipídico

A existência de dislipidémia em indivíduos diabéticos inclui trigliceridémia, baixos níveis de HDL e altos níveis de LDL (Solano and Goldberg, 2006), devendo ser controlada, já que isso traz vários benefícios para o doente (Fernandez-Fernandez, Beatriz *et al.*, 2014). Os resultados de pequenos ensaios clínicos sugeriam que o tratamento com estatinas, que reduzem a produção endógena de colesterol, poderia atrasar a progressão da ND (Abe *et al.*, 2011)(Kimura *et al.*, 2012). Apesar de o ensaio SHARP não corroborar a hipótese anterior, verificou-se que o tratamento com estatinas tem um enorme benefício na incidência de eventos ateroscleróticos *major* (Baigent *et al.*, 2011).

No ensaio FIELD, 10 000 diabéticos tipo 2 foram submetidos a um tratamento de 5 anos com fenofibrato (que reduz a absorção intestinal de colesterol) ou placebo, havendo uma redução de eventos cardiovasculares no grupo tratado com fenofibrato mas não foram detetadas diferenças na incidência de doença renal terminal entre os dois grupos (Ting *et al.*, 2012). Já no ensaio ACCORD, que incluiu 5 518 diabéticos tipo 2, a adição de fenofibrato a um tratamento com estatina não foi associado a nenhum benefício cardiovascular quando comparado com o tratamento apenas com estatina (The ACCORD Study Group, 2010).

Deste modo, as guidelines de KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) de 2013 para o controlo lipídico em doença renal crónica recomendam que todos os adultos diabéticos e com esta doença devem ser tratados com uma estatina ou estatina associada a

ezetimiba (um inibidor selectivo da absorção intestinal de colesterol), independentemente dos níveis séricos de LDL (KDIGO, 2013).

7.4 Lesões Renais e Doença Renal Terminal

Para além de abrandar ou travar a progressão da ND, também é importante tratar as sequelas renais que aparecem com a evolução desta patologia (Whittier *et al.*, 2008). Indivíduos diabéticos com nefropatia têm um maior risco de desenvolvimento de lesões nos rins (Parfrey *et al.*, 1989) que, ao se acumularem, podem conduzir a perda irreversível de função renal e contribuir directamente para o aumento do risco de mortalidade (Rihal *et al.*, 2002). Por exemplo, há que ter em atenção os níveis de TFG nestes doentes, de forma a poder ajustar-se a medicação no momento certo (Whittier *et al.*, 2008).

Outras abordagens importantes a fazer junto do doente referem-se à doença renal terminal, à diálise, preparar para um possível transplante renal e, até, discutir cuidados paliativos. Assim, ao longo da progressão da ND, o doente poderá tomar todas as suas decisões de modo informado (Gaston *et al.*, 2004).

8. Novas Abordagens

Como descrito anteriormente, o tratamento atual da ND assenta no uso de agentes bloqueadores do RAAS, associado a um controlo intensivo da glicémia e PA (Fernandez-Fernandez, Beatriz *et al.*, 2014), o que se tem revelado insuficiente na prevenção da progressão para doença renal terminal num larga porção de doentes (Fernandez-Fernandez, B. *et al.*, 2012). Desta forma, novas terapêuticas são urgentemente necessárias.

8.1 Ensaios Terminados

8.1.1 Tratamento baseado no Sistema de Incretinas

As incretinas peptídeo inibidor gástrico (ou peptídeo insulínico dependente de glicose) e peptídeo glucagon-like (*glucagon-like peptide 1* – GLP-1) são libertadas a partir de células intestinais aquando da ingestão de alimentos e provocam o aumento da secreção de insulina e redução da secreção de glucagon. Assim, normalizam os níveis de glicose no sangue (Martin *et al.*, 2011). Estas moléculas são degradadas pela dipeptidil peptidase-4 (DPP4), o que leva a que inibidores desta enzima e peptídeos resistentes à DPP4, que ativem o recetor do GLP-1, consigam melhorar o controlo da glicémia (Gerich, 2010).

Já existem no mercado fármacos destes grupos para controlo da glicémia, como as gliptinas (inibidores da DPP4) e a exenatida (agonista do recetor do GLP-1), mas nenhum deles atua ao nível dos recetores de ambas as incretinas e, segundo resultados obtidos em modelos animais, peptídeos agonistas das duas incretinas reduzem a glicémia de forma mais

eficaz (Finan *et al.*, 2013). Além disto, estes agentes diminuem a pressão glomerular e a albuminúria tanto em animais como em humanos (Muskiel *et al.*, 2014). No entanto, os estudos em modelos animais sugerem que os inibidores da DPP4 conseguem melhorar a ND em doses inferiores às usadas no tratamento da hiperglicémia, mas é necessário a realização de ensaios clínicos para comprovar esta hipótese (Fernandez-Fernandez, Beatriz *et al.*, 2014).

8.1.2 Ativadores dos Recetores da Vitamina D

Os ativadores dos recetores da vitamina D, como o calcitriol e o paricalcitol, parecem ser benéficos na ND já que, em modelos animais, têm efeitos antiproteinúrico e anti-inflamatório (Sanchez-Niño *et al.*, 2012). De facto, na fase 3 do ensaio VITAL, que investigou o efeito antiproteinúrico do paricalcitol (1 µg ou 2 µg/dia) como terapia adjuvante do bloqueio RAAS em 281 diabéticos tipo 2 em estadio 2-4 de ND, verificou-se uma redução significativa na albuminúria no grupo com 2 µg/dia. Porém, esta dosagem de paricalcitol foi mal tolerada, sobretudo, devido à excessiva supressão da hormona paratiroideia e à maior incidência de mortes neste grupo do que no placebo (apesar desta diferença não ser estatisticamente significativa). Além do mais, numa análise *post hoc* ao ensaio verificou-se que o efeito benéfico do paricalcitol ocorria nos indivíduos que consumiam uma dose diária de sódio acima do recomendado (Zeeuw, *et al.*, 2010).

É necessário, ainda, ter em atenção que este efeito do paricalcitol pode não ser específico deste fármaco, mas sim o resultado da ativação dos recetores da vitamina D (Ortiz *et al.*, 2011). Se assim for, resultados semelhantes podem ser conseguidos com a administração da vitamina D ou outro agonista, pelo que, mais estudos são precisos para compreender se os ativadores dos recetores da vitamina D têm algum efeito diferente/melhor que esta (Fernandez-Fernandez, Beatriz *et al.*, 2014).

8.2 Ensaio em Curso

8.2.1 Antagonistas do Recetor da Endotelina

As endotelinas são pequenos peptídeos vasoativos cuja ação contribui para a hipertensão, albuminúria, resistência à insulina, inflamação, fibrose e disfunção endotelial. A isoforma predominante (endotelina-1) ativa o recetor da endotelina-1 (ETA) e os da endotelina B (ETB): ETB1 e ETB2 (Kohan and Pollock, 2013). Alguns antagonistas dos recetores da endotelina selectivos do ETA foram e estão a ser testados em ensaios clínicos, tal como o avosentan e o atrasentan.

Um ensaio clínico de fase II com 286 diabéticos tipo 2 e com albuminúria, tratados com um bloqueador do RAAS e várias doses (5-50 mg/dia) de avosentan, mostrou uma

redução da albuminúria dose-dependente às 12 semanas de tratamento, enquanto no grupo placebo houve um aumento de 35,5%. A reação adversa mais importante foi o edema periférico, observado em 12% dos participantes que receberam mais de 25 mg/dia de avosentan (Wenzel *et al.*, 2009). Apesar destes resultados promissores, a fase III do ensaio ASCEND, que testou os efeitos antialbuminúricos do avosentan (25 ou 50mg/dia), juntamente com bloqueio do RAAS, contra placebo e em 1 392 diabéticos tipo 2, foi interrompida devido a um número excessivo de casos de insuficiência cardíaca congestiva, eventos cardiovasculares e mortes nos grupos com avosentan (Mann *et al.*, 2010).

Relativamente ao atrasentan, os resultados de um ensaio clínico de fase II são promissores. Com doses de 0,75 e 1,75 mg/dia, juntamente com um bloqueador do RAAS, este princípio ativo diminuiu significativamente a excreção urinária de albumina em 42% e 35%, respectivamente, quando comparado com o placebo (em que houve uma redução de 11%). Já o edema periférico também aqui esteve presente e com maior incidência, nomeadamente em 18% dos doentes com a dose mais baixa e em 46% dos doentes com a dose mais alta (Kohan *et al.*, 2011).

O ensaio clínico SONAR encontra-se na fase III e avalia o efeito do atrasentan como adjuvante do bloqueio do RAAS, em diabéticos tipo 2 (Andressa *et al.*, 2012). O resultado principal é o período de tempo até acontecer o aparecimento de doença renal terminal ou a concentração sérica de creatinina duplicar. A conclusão está prevista para fevereiro de 2017, mas mesmo que o atrasentan fique comercialmente disponível, algumas questões de segurança manter-se-ão porque o edema e doenças cardíacas já são prevalentes em diabéticos. Além disso, o fenótipo dos doentes a que a substância ativa é prescrita pode variar relativamente ao incluído nos ensaios clínicos (Fernandez-Fernandez, Beatriz *et al.*, 2014).

8.2.2 Antagonistas do Recetor Mineralocorticoide

A aldosterona interfere na fisiopatologia da ND, no entanto os seus antagonistas têm uma forte ação antiproteinúrica em humanos (Morales *et al.*, 2012). Dois novos antagonistas estão a ser avaliados (MT-3995 e BAY 94-8862) juntamente com um bloqueador do RAAS, em diabéticos com ND, em dois ensaios clínicos de fase II (NCT01889277, 2014)(NCT01874431, 2014). Também o ensaio PRIORITY está a investigar a eficácia do antagonista do receptor mineralocorticoide, espirolactona, na diminuição da albuminúria, quando adicionado a um tratamento com bloqueadores do RAAS, em 3 500 diabéticos com albuminúria (PRIORITY Consortium, 2014).

No entanto, a administração de antagonistas do recetor mineralocorticoide acarreta um risco de hipercaliémia, sobretudo em indivíduos com a função renal comprometida, podendo ser uma dificuldade na sua aprovação para tratamento da ND (Fernandez-Fernandez, Beatriz *et al.*, 2014).

8.2.3 Anti-corpos Anti-TGF- β

Relativamente ao TGF- β , encontra-se a decorrer um ensaio clínico de fase II com 400 participantes que investiga o efeito de 12 meses de tratamento com o anticorpo anti-TGF- β , LY2382770, sobre os níveis séricos de creatinina em diabéticos com nefropatia (NCT01113801, 2013). Também estão a ser testados em animais oligonucleotídeos *antisense* para o TGF- β (Han *et al.*, 2000) com resultados positivos, mas ainda não avançaram para a fase clínica (Fernandez-Fernandez, Beatriz *et al.*, 2014).

8.2.4 Outros agentes terapêuticos

Um inibidor do recetor dos AGEs, o TTP488, foi inicialmente avaliado como um potencial tratamento para a doença de *Alzheimer*, (Burstein *et al.*, 2014) mas um ensaio clínico de fase II, de 2006, testou esta mesma molécula quanto à segurança e eficácia em diabéticos tipo 2 e albuminúria persistente. Contudo, os resultados não se encontram disponíveis (NCT00287183, 2009). Noutro ensaio clínico em curso, está a ser avaliado o perfil de segurança e tolerância de percursoros de células mesenquimatosas em diabéticos tipo 2 com ND, quando administrados por via intravenosa, avaliando-se também o seu impacto na função renal (NCT01843387, 2014).

9. Conclusão

O número de diabéticos está em crescimento a nível global e adicionando este facto à maior esperança média de vida destes doentes, que deriva do seu acesso a melhores tratamentos, controlo e prevenção do aparecimento de complicações, o número de pessoas com ND também deverá aumentar significativamente nos próximos anos.

Atualmente, a terapia baseia-se, maioritariamente, no controlo intensivo da glicémia e da pressão arterial, não havendo nenhum método que permita eficaz e especificamente impedir o desenvolvimento e progressão da ND, nomeadamente atuando nos processos moleculares que lhe estão subjacentes. Ainda muita investigação, tanto básica como clínica, é necessária, de forma a conseguir reduzir-se o desenvolvimento e progressão da ND nos indivíduos diabéticos e eventualmente a sua regressão naqueles que já a desenvolveram. Contudo, muitos esforços estão a ser feitos no sentido de se encontrar uma solução para o flagelo atual que é a diabetes, e todas as complicações que lhe estão associadas.

10. Bibliografia

- ABE, M. *et al.* - Effects of Lipid-lowering Therapy with Rosuvastatin on Kidney Function and Oxidative Stress in Patients with Diabetic Nephropathy. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**. 18:11 (2011) 1018–1028. doi: <http://doi.org/10.5551/jat.9084>.
- ADELMAN, R. D. - Obesity and Renal Disease. **Current Opinion in Nephrology & Hypertension**. 11:3 (2002) 331 – 335.
- AMERICAN DIABETES, A. - Standards of Medical Care in Diabetes—2007. **Diabetes Care**. 30:Supplement 1 (2007) S4–S41. doi: 10.2337/dc07-S004.
- AMERICAN DIABETES, A. - Standards of Medical Care in Diabetes - 2012. **Diabetes Care**. 35:Supplement 1 (2012) S11–S63. doi: 10.2337/dc12-s011.
- AMERICAN DIABETES, A. - Standards of Medical Care in Diabetes—2014. **Diabetes Care**. 37:Supplement 1 (2014) S14–S80. doi: 10.2337/dc14-S014.
- ANDRESSA, D. L. *et al.* - Clinical Efficacy of the Selective Endothelin A Receptor Antagonist, Atrasentan, in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease (CKD). **Life Sciences**. 91:13-14 (2012) 739–742. doi: 10.1016/j.lfs.2012.01.011.
- AYO, S. H. *et al.* - High Glucose Increases Diacylglycerol Mass and Activates Protein Kinase C in Mesangial Cell Cultures. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**. 261:4 (1991) F571–F577.
- BAGBY, S. P. - Obesity-Initiated Metabolic Syndrome and the Kidney: A Recipe for Chronic Kidney Disease? **Journal of the American Society of Nephrology**. 15:11 (2004) 2775–2791. doi: 10.1097/01.ASN.0000141965.28037.EE.
- BAIGENT, C. *et al.* - The Effects of Lowering LDL Cholesterol with Simvastatin plus Ezetimibe in Patients with Chronic Kidney Disease (Study of Heart and Renal Protection): a Randomised Placebo-controlled Trial. **The Lancet**. 377:9784 (2011) 2181–2192. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
- BOJESTIG, M. *et al.* - Declining Incidence of Nephropathy in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **The New England Journal of Medicine**. 330:1 (1994) 15 – 18.
- BROWNLEE, M. - Biochemistry and Molecular Cell Biology of Diabetic Complications. **Nature**. 484:6865 (2001) 813–820. doi: 10.1038/414813a.
- BURSTEIN, A. H. *et al.* - Effect of TTP488 in Patients with Mild to Moderate Alzheimer’s Disease. **BMC Neurology**. 14:12 (2014).
- CHEN, S.; KHOURY, C.; ZIYADEH, F. N. - Pathophysiology and Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. In ALPERN, R. J.; CAPLAN, M. J.; MOE, O. W. (Eds.) - **Seldin and Giebisch’s The Kidney**. Fifth ed. p. 2605 – 2632.
- DU, X. L. *et al.* - Hyperglycemia Inhibits Endothelial Nitric Oxide Synthase Activity by Posttranslational Modification at the Akt Site. **The Journal of Clinical Investigation**. 108:9 (2001) 1341–1348. doi: 10.1172/JCI200111235.
- FERNANDEZ-FERNANDEZ, B. *et al.* - 2012 Update on Diabetic Kidney Disease: The Expanding Spectrum, Novel Pathogenic Insights and Recent Clinical Trials. **Minerva Med**. 103:4 (2012) 219–234.

- FERNANDEZ-FERNANDEZ, B. *et al.* - Therapeutic Approaches to Diabetic Nephropathy—Beyond the RAS. **Nature Reviews - Nephrology**. 10:2014) 325–346. doi: 10.1038/nrneph.2014.74.
- FINAN, B. *et al.* - Unimolecular Dual Incretins Maximize Metabolic Benefits in Rodents, Monkeys, and Humans. **Science Translational Medicine**. 5:209 (2013). doi: 10.1126/scitranslmed.3007218.
- FINEBERG, D.; JANDELEIT-DAHLM, K. A. M.; COOPER, M. E. - Diabetic Nephropathy: Diagnosis and Treatment. **Nature Reviews - Endocrinology**. 9:12 (2013) 713–723. doi: 10.1038/nrendo.2013.184.
- FREEDMAN, B. I. *et al.* - Genetic Factors in Diabetic Nephropathy. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**. 2:6 (2007) 1306–1316. doi: 10.2215/CJN.02560607.
- FUJISAWA, G. *et al.* - Spironolactone Prevents Early Renal Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Kidney International**. 66:4 (2004) 1493–1502. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00913.x.
- GASTON, R. S. *et al.* - Transplantation in the Diabetic Patient with Advanced Chronic Kidney Disease: A Task Force Report. **American Journal of Kidney Diseases**. 44:33 (2004) 529–542. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.05.030.
- GERICH, J. - DPP-4 inhibitors: What may be the Clinical Differentiators? **Diabetes Research and Clinical Practice**. 90:2 (2010) 131–140. doi: 10.1016/j.diabres.2010.07.006.
- GORE-HYER, E. *et al.* - TGF- β and CTGF have Overlapping and Distinct Fibrogenic Effects on Human Renal Cells. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**. 283:4 (2002) F707–F716. doi: 10.1152/ajprenal.00007.2002.
- GRUDEN, G. *et al.* - Mechanical Stretch-Induced Fibronectin and Transforming Growth Factor-Beta 1 Production in Human Mesangial Cells Is p38 Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent. **Diabetes**. 49:4 (2000) 655–661. doi: 10.2337/diabetes.49.4.655.
- HAN, D. C. *et al.* - Therapy with Antisense TGF- β 1 Oligodeoxynucleotides Reduces Kidney Weight and Matrix mRNAs in Diabetic Mice. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**. 278:4 (2000) F628–F634.
- HEILIG, C.; BROSIUS, F. 3rd; HENRY, D. - Glucose Transporters of the Glomerulus and the Implications for Diabetic Nephropathy. **Kidney International. Supplement**. 60:1997) S91–9.
- HOFFMAN, B. B.; ZIYADEH, F. N. - Facilitative Glucose Transport Proteins and Sodium-Glucose Co-Transporters in the Kidney. **Current Opinion in Nephrology & Hypertension**. 4:5 (1995) 406 – 411.
- HOFFMANN, S. *et al.* - Angiotensin II Type I Receptor Overexpression in Podocytes Induces Glomerulosclerosis in Transgenic Rats. **Journal of the American Society of Nephrology**. 15:6 (2004) 1475–1487. doi: 10.1097/01.ASN.0000127988.42710.A7.
- HOSTETTER, T. H. - Hypertrophy and Hyperfunction of the Diabetic Kidney. **The Journal of Clinical Investigation**. 107:2 (2001) 161 – 162. doi: 10.1172/JCI12066.
- INOKI, K. *et al.* - TGF-beta1 Stimulates Glucose Uptake by Enhancing GLUT1 Expression in Mesangial Cells. **Kidney International**. 55:5 (1999) 1704 – 1712. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00438.x.

ISONO, M. *et al.* - Extracellular Signal-Regulated Kinase Mediates Stimulation of TGF-beta 1 and Matrix by High Glucose in Mesangial Cells. **Journal of the American Society of Nephrology**. 11:12 (2000) 2222–2230.

KDIGO - KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**. 3:3 (2013) 259–305.

KIMURA, S. *et al.* - Randomized Comparison of Pitavastatin and Pravastatin Treatment on the Reduction of Urinary Albumin in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. 14:7 (2012) 666–669. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01566.x.

KOHAN, D. E. *et al.* - Addition of Atrasentan to Renin-Angiotensin System Blockade Reduces Albuminuria in Diabetic Nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**. 22:4 (2011) 763–772. doi: 10.1681/ASN.2010080869.

KOHAN, D. E.; POLLOCK, D. M. - Endothelin Antagonists for Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 76:4 (2013) 573–579. doi: 10.1111/bcp.12064.

KOLM-LITTY, V. *et al.* - High Glucose-Induced Transforming Growth Factor beta 1 Production Is Mediated by the Hexosamine Pathway in Porcine Glomerular Mesangial Cells. **The Journal of Clinical Investigation**. 101:1 (1998) 160–169. doi: 10.1172/JCI119875.

KOYA, D. *et al.* - Effects of Antioxidants in Diabetes-Induced Oxidative Stress in the Glomeruli of Diabetic Rats. **Journal of the American Society of Nephrology**. 14:Supplement 3 (2003) S250–S253. doi: 10.1097/01.ASN.0000077412.07578.44.

LEE, E. Y. *et al.* - The Monocyte Chemoattractant Protein-1/CCR2 Loop, inducible by TGF- β , increases Podocyte Motility and Albumin Permeability. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**. 297:1 (2009) F85–F94. doi: 10.1152/ajprenal.90642.2008.

MANN, J. F. E. *et al.* - Avosentan for Overt Diabetic Nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**. 21:3 (2010) 527–535. doi: 10.1681/ASN.2009060593.

MARTIN, J. H. *et al.* - Incretin-based Therapies – Review of the Physiology, Pharmacology and Emerging Clinical Experience. **Internal Medicine Journal**. 41:4 (2011) 299–307. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02439.x.

MOGENSEN, C.; CHRISTENSEN, C.; VITTINGHUS, E. - The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. **Diabetes**. 32:Supplement 2 (1983) 64–78. doi: 10.2337/diab.32.2.S64.

MORALES, E. *et al.* - Renoprotective Effects of Mineralocorticoid Receptor Blockers in Patients with Proteinuric Kidney Diseases. **Nephrology Dialysis Transplantation**. 28:2012) 405–412. doi: 10.1093/ndt/gfs429.

MUSKIET, M. H. A. *et al.* - The Gut–Renal Axis: Do Incretin-based Agents confer Renoprotection in Diabetes? **Nature Reviews Nephrology**. 10:2 (2014) 88–103. doi: 10.1038/nrneph.2013.272.

NATIONAL KIDNEY, F. - KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. **American Journal of Kidney Diseases**. 60:5 (2012) 850–886. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.

NCT00287183 - Disponível em <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00287183>.

NCT01113801 - Disponível em <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01113801>.

NCT01843387 - Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01843387>.

NCT01874431 - Disponível em <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874431>.

NCT01889277 - Disponível em <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01889277>.

NELSON, R. *et al.* - Clinical and Pathological Course of Renal Disease in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: the Pima Indian Experience. **Seminars in Nephrology**. 17:2 (1997) 124–131.

NORONHA, I. L.; FUJIHARA, C. K.; ZATZ, R. - The Inflammatory Component in Progressive Renal Disease—are Interventions Possible? **Nephrology Dialysis Transplantation**. 17:3 (2002) 363–368. doi: 10.1093/ndt/17.3.363.

ORTIZ, A. *et al.* - Paricalcitol for Reduction of Albuminuria in Diabetes. **The Lancet**. 377:2011) 635–636.

PARFREY, P. S. *et al.* - Contrast Material-Induced Renal Failure in Patients with Diabetes Mellitus, Renal Insufficiency, or both. A Prospective Controlled Study. **The New England Journal of Medicine**. 320:3 (1989) 143–149. doi: 10.1056/NEJM198901193200303.

PARK, Y.-W. *et al.* - The Metabolic Syndrome: Prevalence and Associated Risk Factor Findings in the US Population From the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Archives of Internal Medicine**. 163:4 (2003) 427–436. doi: 10.1001/archinte.163.4.427.

PARVING, H.-H. *et al.* - The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. **The New England Journal of Medicine**. 345:12 (2001) 870–878. doi: 10.1056/NEJMoa011489.

PAVENSTÄDT, H.; KRIZ, W.; KRETZLER, M. - Cell Biology of the Glomerular Podocyte. **Physiological Reviews**. 83:1 (2003) 253–307. doi: 10.1152/physrev.00020.2002.

PRIORITY Consortium - [Em linha], atual. 2014. Disponível em WWW:URL:<http://www.eu-priority.org>.

RIHAL, C. S. *et al.* - Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure After Percutaneous Coronary Intervention. **Circulation**. 105:19 (2002) 2259–2264. doi: 10.1161/01.CIR.0000016043.87291.33.

RISER, B. L. *et al.* - Mechanical Strain - and High Glucose-Induced Alterations in Mesangial Cell Collagen Metabolism: Role of TGF-beta. **Journal of the American Society of Nephrology**. 9:5 (1998) 827–836.

RUDBERG, S.; PERSSON, B.; DAHLQUIST, G. - Increased Glomerular Filtration Rate as a Predictor of Diabetic Nephropathy—An 8-year Prospective Study. **Kidney International**. 41:1992) 822–828. doi: 10.1038/ki.1992.126.

SANCHEZ-NIÑO, M.-D. *et al.* - Beyond Proteinuria: VDR Activation Reduces Renal Inflammation in Experimental Diabetic Nephropathy. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**. 302:6 (2012) F647–F657. doi: 10.1152/ajprenal.00090.2011.

SATO, A. *et al.* - Effectiveness of Aldosterone Blockade in Patients With Diabetic Nephropathy. **Hypertension**. 41:1 (2003) 64–68. doi: 10.1161/01.HYP.0000044937.95080.E9.

- SCHRIER, R. W. *et al.* - Effects of Aggressive Blood Pressure Control in Normotensive Type 2 Diabetic Patients on Albuminuria, Retinopathy and Strokes. **Kidney International**. 61:3 (2002) 1086–1097. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00213.x.
- SEAQUIST, E. R. *et al.* - Familial Clustering of Diabetic Kidney Disease: Evidence for Genetic Susceptibility to Diabetic Nephropathy. **The New England Journal of Medicine**. 320:1989 1161–1165. doi: 10.1056/NEJM198905043201801.
- SELBY, J. V. *et al.* - The Natural History and Epidemiology of Diabetic Nephropathy Implications for Prevention and Control. **The Journal of the American Medical Association**. 263:14 (1990) 1954–1960. doi: 10.1001/jama.1990.03440140080036.
- SOLANO, M. P.; GOLDBERG, R. B. - Management of Dyslipidemia in Diabetes. **Cardiology in Review**. 14:3 (2006) 125–135. doi: 10.1097/01.crd.0000188034.76283.5e.
- STEFFES, M. W. *et al.* - Glomerular Cell Number in Normal Subjects and in Type I Diabetic Patients. **Kidney International**. 59:6 (2001) 2104–2113. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00725.x.
- STUDY GROUP, U. - Intensive Blood-Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33). **The Lancet**. 352:9131 (1998) 837–853. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6.
- SUSZTAK, K. *et al.* - Glucose-Induced Reactive Oxygen Species Cause Apoptosis of Podocytes and Podocyte Depletion at the Onset of Diabetic Nephropathy. **Diabetes**. 55:1 (2006) 225–233.
- THAISS, F. *et al.* - Angiotensinase A Gene Expression and Enzyme Activity in Isolated Glomeruli of Diabetic Rats. **Diabetologia**. 39:3 (1996) 275–280.
- THE ACCORD STUDY, G. - Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. **The New England Journal of Medicine**. 362:17 (2010) 1563–1574. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.
- TILTON, R. G. *et al.* - Diabetes-Induced Glomerular Dysfunction: Links to a more Reduced Cytosolic Ratio of NADH/NAD⁺. **Kidney International**. 41:4 (1992) 778–788. doi: 10.1038/ki.1992.121.
- TING, R. D. *et al.* - Benefits and Safety of Long-Term Fenofibrate Therapy in People With Type 2 Diabetes and Renal Impairment: The FIELD Study. **Diabetes Care**. 35:2 (2012) 218–225. doi: 10.2337/dc11-1109.
- TRIALIST GROUP, T. A. I. In D. N. - Should All Patients with Type I Diabetes Mellitus and Microalbuminuria Receive Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors?: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. **Annals of Internal Medicine**. 134:5 (2001) 370–379. doi: 10.7326/0003-4819-134-5-200103060-00009.
- VESTRA, M. D. *et al.* - Is Podocyte Injury Relevant in Diabetic Nephropathy? Studies in Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes**. 52:4 (2003) 1031–1035. doi: 10.2337/diabetes.52.4.1031.
- WENDT, T. M. *et al.* - RAGE Drives the Development of Glomerulosclerosis and Implicates Podocyte Activation in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. **The American Journal of Pathology**. 162:4 (2003) 1123–1137.
- WENZEL, R. R. *et al.* - Avosentan Reduces Albumin Excretion in Diabetics with Macroalbuminuria. **Journal of the American Society of Nephrology**. 20:3 (2009) 655–664. doi: 10.1681/ASN.2008050482.

WHITTIER, W. L.; LEWIS, J. B.; LEWIS, E. J. - Therapy for Diabetic Nephropathy. In WILCOX, C. S. *et al.* (Eds.) - **Therapy in Nephrology and Hypertension: A Companion to Brenner & Rector's The Kidney**. Third ed. p. 323 – 333.

WOLF, G. - New Insights into the Pathophysiology of Diabetic Nephropathy: from Haemodynamics to Molecular Pathology. **European Journal of Clinical Investigation**. 34:12 (2004) 785–796. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01429.x.

WOLF, G.; RITZ, E. - Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Prevention and Patient Management. **Journal of the American Society of Nephrology**. 14:5 (2003) 1396–1405. doi: 10.1097/01.ASN.0000065639.19190.CF.

WOLF, G.; SHARMA, K. - Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Natural History of Diabetic Nephropathy. In JOHNSON, R. J.; FEEHALLY, J.; FLOEGE, J. (Eds.) - **Comprehensive Clinical Nephrology**. Fifth ed. p. 354–371.

WRITTING TEAM, D. - Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. **The Journal of the American Medical Association**. 290:16 (2003) 2159–2167. doi: 10.1001/jama.290.16.2159.

ZEEUW, D. DE *et al.* - Selective Vitamin D Receptor Activation with Paricalcitol for Reduction of Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes (VITAL Study): a Randomised Controlled Trial. **The Lancet**. 376:9752 (2010) 1543–1551. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61032-X.

ZHENG, F. *et al.* - Development of Albuminuria and Glomerular Lesions in Normoglycemic B6 Recipients of db/db Mice Bone Marrow: The Role of Mesangial Cell Progenitors. **Diabetes**. 53:9 (2004) 2420–2427. doi: 10.2337/diabetes.53.9.2420.