

Fatores de risco da nefropatia diabética na doença renal crônica: Uma revisão narrativa

Risk factors for diabetic nephropathy in chronic kidney disease: A narrative review

Factores de riesgo de nefropatía diabética em la enfermedad renal crónica: Una revisión narrativa

Recebido: 24/04/2025 | Revisado: 03/05/2025 | Aceitado: 04/05/2025 | Publicado: 06/05/2025

João Neto Marques Borges

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9440-1813>

Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: jnetomb@gmail.com

Gustavo Henrique Azevedo Borges

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4298-3141>

Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: Gustavo.h.a.borges@academico.unirv.edu.br

Ana Claudia Rodrigues da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2610-9325>

Universidade do Estado do Mato Grosso, Brasil

E-mail: enf.anaclaudia@hotmail.com

Vitor Melo de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2651-0593>

Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: [vitormelooliveira@hotmail.com](mailto:vitolmelooliveira@hotmail.com)

Kássia Cristina Amaral

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9823-8014>

Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: kassiacristinaa1401@gmail.com

Pedro Augusto do Carmo Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0045-8923>

Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: pedroaugusto.bino@gmail.com

Pedro Henrique Pereira de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6855-2112>

Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: pedro-h-moura@hotmail.com

Silvestre Reinaldo da Silva Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1587-2074>

Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: Silvestre.r.s.junior@academico.unirv.edu.br

Kamila De Freitas Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7205-2944>

Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: kamilafreitasferreira91@gmail.com

João Pereira Marques

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9423-366X>

Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: joaopereiramarques@hotmail.com

Resumo

Nefropatia Diabética (ND) caracteriza-se por um grupo de vastas manifestações clínicas ou subclínicas, que acometem o sistema nervoso periférico (SNP) como complicação do Diabetes *Mellitus* (DM). A ND acomete 20 a 40% dos pacientes com Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 e, pelo menos, um em cada três daqueles com DM tipo 2. Este estudo trata-se de uma revisão narrativa com o propósito de discutir e descrever sobre os principais fatores de risco da ND na DRC em seu contexto clínico. Foi utilizado o banco de dados: SciElo (Scientific Eletronic Library Online) e PubMed (US National Library of Medicine), com restrição de idioma (português) e dando prioridade a artigos publicados entre 2010 e 2022. A presenterevisão destaca a importânciada ND no cenário da morbimortalidade em pacientes com DM. Além de sua prevalência elevada, está associada a uma altafrequência DRC, tornando-se a segunda complicação diabética de maior custo. Como os fatores de risco estão associados a uma predisposição genética, ahábitos devida ea doenças crônicas, Maiores estudos sobre as bases moleculares da doença, outros mediadores da lesão renal e terapêutica ainda se fazem necessários de modo a prevenir e a retardar as complicações renais pela DM.

Palavras-chave: Complicação; Doença Renal Crônica; Nefropatia Diabética.

Abstract

Diabetic Nephropathy (DN) is characterized by a group of vast clinical or subclinical manifestations, which affect the Peripheral Nervous System (PNS) as a complication of Diabetes Mellitus (DM). DN affects 20 to 40% of patients with type 1 Diabetes Mellitus (DM) and at least one in three of those with type 2 DM. This study is a narrative review with the purpose of discussing and describing the main risk factors for DN in CKD in its clinical context. The following databases were used: SciELO (Scientific Electronic Library Online) and PubMed (US National Library of Medicine), with language restrictions (Portuguese) and giving priority to articles published between 2010 and 2022. This review highlights the importance of ND in the scenario of morbidity and mortality in patients with DM. In addition to its high prevalence, it is associated with a high frequency of CKD, making it the second most costly diabetic complication. As risk factors are associated with a genetic predisposition, lifestyle habits and chronic diseases, further studies on the molecular bases of the disease, other mediators of kidney damage and therapy are still necessary in order to prevent and delay kidney complications caused by DM.

Keywords: Complication; Chronic Kidney Disease; Diabetic Nephropathy.

Resumen

La Nefropatía Diabética (ND) se caracteriza por un amplio grupo de manifestaciones clínicas o subclínicas, que afectan al Sistema Nervioso Periférico (SNP) como una complicación de la Diabetes Mellitus (DM). La DN afecta del 20 al 40% de los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 y al menos a uno de cada tres de los que tienen DM tipo 2. Este estudio es una revisión narrativa con el propósito de discutir y describir los principales factores de riesgo para ND en la ERC en su contexto clínico. Se utilizaron las siguientes bases de datos: SciELO (Scientific Electronic Library Online) y PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU.), con restricciones de idioma (portugués) y dando prioridad a los artículos publicados entre 2010 y 2022. Esta revisión destaca la importancia de la ND en el escenario de morbilidad y mortalidad en pacientes con DM. Además de su alta prevalencia, se asocia con una alta frecuencia de ERC, lo que la convierte en la segunda complicación diabética más costosa. Dado que los factores de riesgo están asociados con una predisposición genética, hábitos de vida y enfermedades crónicas, aún son necesarios más estudios sobre las bases moleculares de la enfermedad, otros mediadores del daño renal y terapia para prevenir y retrasar las complicaciones renales causadas por la DM.

Palabras clave: Complicación; Enfermedad Renal Crónica; Nefropatía Diabética.

1. Introdução

A Nefropatia Diabética (ND) consiste em um conjunto de manifestações clínicas e subclínicas que afetam o Sistema Nervoso Periférico (SNP) como uma complicação do Diabetes Mellitus (DM). Aproximadamente 20 a 40% dos pacientes com DM tipo 1 e cerca de um em cada três indivíduos com DM tipo 2 são acometidos pela ND (Diabetes Care, 2012).

A alteração dos vasos sanguíneos, provocada pela ND, resulta em uma eliminação excessiva de proteínas pela urina. Isso contribui para uma perda progressiva da função renal, podendo, em casos graves, levar à falência renal total, em decorrência do diabetes. A National Kidney Foundation (NFK) categoriza a Doença Renal Crônica (DRC) em cinco estágios, conforme a progressão da doença e a função renal, medida pela taxa de filtração glomerular (Gonzales et al., 2020).

Além disso, a ND é um distúrbio metabólico decorrente de hiperglicemia, que resulta na elevação da glicose dentro das células, afetando negativamente as células renais e desencadeando uma falência renal progressiva. Esse processo promove a destruição das células renais, alterações nos vasos sanguíneos e nas estruturas do rim, levando a um comprometimento parcial ou total da função renal (Gonzalez et al., 2017). Nos estudos epidemiológicos, a ND representa cerca de 50% dos casos de Doença Renal Crônica (DRC), sendo uma complicação grave do diabetes, que pode até resultar em óbito (Gonzalez et al., 2017).

Pesquisas indicam ainda a relação intrínseca entre os fatores vasculares e a ND: quanto maior o descontrole da pressão arterial, mais acentuada é a deterioração glomerular, o que contribui para o surgimento da microalbuminúria (Rioja, 2013).

A presente revisão tem como objetivo discutir os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento e à progressão da ND para a DRC, assim como as estratégias de prevenção e o controle do quadro patológico.

2. Metodologia

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa com o propósito de discutir e descrever sobre os principais fatores de risco da ND na DRC em seu contexto clínico. Foi utilizado o banco de dados: SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e PubMed

(US National Library of Medicine), com restrição de idioma (português) e dando prioridade a artigos publicados entre 2010 e 2022.

Estratégia de pesquisa

Foi utilizado os termos para ir de encontro à temática com um desenho prospectivo: "Nefrologia", "Endocrinologia", "Doença Renal Crônica" "Nefropatia Diabética". Para complementar as buscas nas bases de dados, revisamos todas as referências dos artigos selecionados e dos artigos de revisão.

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Utilizou-se os seguintes critérios de inclusão: estudo publicado em periódico com corpo editorial. Dentro do banco de dados da SciElo, foram selecionados 10 de 100 artigos, dos quais, foram excluídos 1 e incluídos 9. Assim como, foram selecionados 25 dos 100 artigos do PubMed, onde foram excluídos 5 e incluídos 20. Foram excluídos, editoriais, comentários, cartas aos editores, resumos, estudos qualitativos, estudos que relataram apenas uma análise transversal, ensaios, estudos que relataram método de pesquisa ou validação de instrumento e estudos de acompanhamento que não tiveram um grupo de comparação.

Objetivando colher dados sem esgotar as fontes de informações, fazendo-se a coleta de estudos originais e não originais, produzindo uma publicação ampla, apropriadas para descrever e discutir a ND na DRC, sob ponto de vista teórico ou contextual (Pereira., et al, 2018) como será o caso do proposto estudo.

Seleção e extração dos artigos

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente pelo autor principal, seguindo três etapas: I- análise dos títulos dos artigos, II- leitura dos resumos e III- leitura dos textos completos. A cada fase, caso houvesse divergências, um segundo autor era solicitado a julgar, e a decisão final era tomada por consenso ou maioria.

3. Resultados e Discussão

3.1 Classificação da Nefropatia Diabética

A ND se desenvolve a partir de 5 estágios cujos princípios de desenvolvimento são hiperfiltração, seguida por microalbuminúria e, eventualmente, uremia. O tempo médio entre o diagnóstico de microalbuminúria (estágio 3) e nefropatia clínica (estágio 5) foi relatado, para diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) de 7 anos e entre 9 e 10 anos para DM 2.

A classificação clínica da Nefropatia diabética é realizada por estágios, de acordo com o estabelecido por Mogensen.

ESTÁGIO 1: Fase inicial, Hiperfiltração glomerular e hipertrofia renal.

A hiperfiltração se caracteriza como uma expressão inicial do DM e tem influências negativas, no recorrente à microalbuminúria que causará uma evolução da nefropatia diabética evidente (Mascheroni, 2014). Aumento do ritmo de filtração glomerular eleva a quantidade de creatinina e normoalbuminúria. Uma característica dessa doença nesse primeiro estágio é o aumento bilateral do rim.

ESTÁGIO 2: Fase silenciosa, Lesões glomerulares precoces.

Devido a excreção urinária de albumina o processo de filtração glomerular (RFG), nos estágios iniciais da doença é detectado de maneira elevada, porém com tendência ao declínio com o desenvolvimento da doença.

ESTÁGIO 3: Fase de nefropatia diabética incipiente caracterizada pela microalbuminúria.

Proteinúria, quantidade anormal de protein na urina, a excreção urinária de albumina atinge valores superiores a 200µg/min. É característico dessa fase a queda das taxas de filtração glomerular e o desenvolvimento de hipertensão nos pacientes.

ESTÁGIO 4: Nefropatia diabética clínica (definida por proteinúria).

Estágio da ND é denominado proteinúria ou de nefropatia clínica onde se encontra as características mais marcantes da doença.

ESTÁGIO 5: Fase de doença renal em estágio terminal, DRT.

A manifestação laboratorial mais precoce da ND é a microalbuminúria. No DM tipo 1, ela surge após 5 anos do começo da doença e raramente o faz antes da pessoa atingir a puberdade. No DM tipo 2, como o diagnóstico é em geral tardio, cerca de 10 a 40% dos casos já apresentam microalbuminúria nos portadores de DM tipo 2, deve-se pesquisar albuminúria por meio da urinálise na primeira consulta e depois fazer um acompanhamento anualmente, até 10% têm proteinúria ou macroalbuminúria na época do diagnóstico (Diabetes Care, 2012; Gross et al 2005; Diabetes Care, 2004; Defronzo 1995).

No caso do DM tipo 1, ND deve ser pesquisada 5 anos após o primeiro diagnóstico ou mais cedo, na puberdade ou no mau controle glicêmico e depois um acompanhamento anual (Diabetes Care, 2012; Gross 2005). Se o exame primário de urina apresentar positividade para proteína, em que valores > 500 mg/ dia indicam nefropatia clínica e deve se começar o tratamento. Caso a urinálise seja isenta de proteína, faz-se o rastreamento para microalbuminúria (Villar,2013).

3.2 Fisiopatologia Nefropatia diabética

Para o início do processo fisiopatológico glomerular da ND, estima-se, média de 6 anos, após o início da DM. Ocorrem alterações morfológicas, hemodinâmica glomerular e composição química dos componentes glomerulares.

A pesquisadora Patrícia Salgado descreveu em um de seus estudos sobre a nefropatia diabética, sendo a hiperfiltração, um aumento no ritmo de filtração glomerular e normoalbuminuria. Ademais, é caracterizada como uma expressão de sinalização do acometimento renal em quadros de DM (Colom et al, 2015). Tendo mecanismos acionados para o aumento da taxa de filtração glomerular dependente da glicose, levando a vasodilatação da arteríola aferente mediada por agentes vasoativos, como o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), óxido nítrico, prostaglandinas e glucagon, podendo levar a quadros lesivos glomerulares.

A deposição excessiva de proteínas da matriz extracelular (ECM) nos glomérulos é a principal característica da ND.

O TGF-13, mediador do acúmulo de proteínas da ECM na ND, por meio da liberação dos genes que codificam tais proteínas, assim como down-regulation dos genes das enzimas que degradam as proteínas da ECM.

Na fase inicial do quadro patológico, ocorre uma aumento expressivo do volume luminal e da área de filtração, auxiliando assim o processo de hiperfiltração. Com o avanço da doença renal, a expansão da matriz mesangial leva à redução da superfície de filtração glomerular e do RFG. O grau de fibrose intersticial é diretamente proporcional aos níveis pressóricos e à expansão mesangial (Salgado; 2003).

Dentre as alterações decorrentes do aumento da pressão glomerular, destaca-se o aumento da liberação de albumina e de imunoglobulina G, favorecendo de fato a filtração proteica. Quando a microalbuminúria acentua-se, ocorre um aumento desproporcional do *clearance* de albumina e uma queda no nível do *clearance* de IgG (microalbuminúria seletiva).

Com o avanço da insuficiência renal, a proteinúria começa a ser de origem tubular e glomerular, a partir do momento em que os túbulos perdem sua capacidade em absorver parte da proteína filtrada (Trevisan, 1997).

3.3 Doença Renal Crônica

A doença renal crônica caracteriza-se como uma perda de forma progressiva da função renal devido à deterioração e destruição dos néfrons, que são as unidades funcionais dos rins (Guyton, 2006). Quando estes órgãos perdem sua capacidade funcional, que é eliminar as toxinas que são liberadas pelo metabolismo, é necessário submeter o doente a um tipo de tratamento que substitui a função renal (Andolfato, 2009).

A função renal é avaliada pela FG e a sua diminuição é observada na DRC, associada à perda funcional da homeostasia renal. Quando a FG atinge valores muito baixos, inferiores a 15 mL/min/1,73m, estabelece-se o que denominamos falência funcional renal (FFR), ou seja, o estágio mais avançado do continuum de perda funcional progressiva observado na DRC (Sesso, 2008).

3.4 Aspectos Histológicos

Na sua fase inicial do quadro patológico da ND, a lesão mesangial sofre um aumento do número de células mesangiais, espessamento da Membrana Basal Glomerular (MBG) e aumento do depósito de componentes da matriz extracelular, incluindo colágeno tipo IV, V, laminina e fibronectina (Gross, 2005).

Após a fase inicial, ocorre perda da celularidade mesangial, com deposição homogênea, nodular ou difusa, de colágeno tipo VI, esclerose intercapilar difusa, sendo a lesão mais característica da ND (Gross; 2005)

A lesão de KimmelstielWilson é a lesão mais característica da ND, embora não seja a mais frequente, nem patognomônica, uma vez que também pode ser observada na glomerulonefrite membranoproliferativa, amiloidose e na doença de cadeia leve. Para se fazer o diagnóstico é utilizada uma coloração específicas como imunofluorescência, para esclarecer o diagnóstico. Diabetes Care, 2012; Gross, 2005; Diabetes Care, 2004; Brownlee et al, 2008).

3.5 Fatores de risco

Nos fatores de risco ambiental, destaca-se o des controle glicêmico. Tal valor quando fica além do permitido, acima de 140 mg/dL, ocorre a hiperglicemia causando ao longo de anos a microalbuminúria, há estudos apontando também a glicemia descontrolada como desencadeante de hipertensão arterial.

Nos fatores de risco genéticos, destaca-se a importância da anamnese, para auxiliar na exploração de questões de histórico familiar, pois que tem hipertensão arterial e ND, índios Pima, negros, hispânicos e nativos americanos, apresentam maior risco de desenvolver o quadro patológico (Murussi; 2003).

3.6 Diagnóstico

Microalbuminúria tem como fator para diagnóstico de ND. No DM tipo 1, ela geralmente surge após 5 anos de doença (Flor& Campos, 2017). No DM tipo 2, como o diagnóstico é em geral tardio, cerca de 10 a 40% dos casos já apresentam microalbuminúria e até 10% têm proteinúria ou macroalbuminúria na época do diagnóstico.

O exame pedido é a urinálise, ela irá evidenciar a microalbuminúria, em pacientes com DM1, faz a realização do exame na primeira consulta, depois após 4 anos do diagnóstico. Em pacientes com DM2, essa variação de tempo é menor, cerca de 1 ano. Se o exame sumário de urina apresentar positividade para proteína, deve-se quantificá-la na urina das 24 h, em que valores > 500 mg/ dia indicam nefropatia clínica. Caso a urinálise seja isenta de proteína, faz-se o rastreamento para microalbuminúria (American Diabetes Association, 2012).

3.7 Conduta

Estágio 1 e 2, pode ser reversível, realizando o controle glicêmico, da hipertensão arterial e da hiperfiltração.

Estágio 3, há a presença de microalbuminúria, para obter uma conduta ideal, deve-se procurar otimizar o controle glicêmico e, se isso não for suficiente, introduzir um IECA - mesmo em normotensos.

Medidas suplementares na conduta da ND deve-se incluir a restrição de sódio em pacientes hipertensos ou que possuem edema; o uso de diuréticos, caso se houver retenção de líquidos; e por último a eritropoetina, para tratamento da anemia (Diabetes Care, 2012; Gross JL et al, 2005).

Além disso, é importante ressaltar que o tabagismo é fortemente desencorajado em pessoas com a doença, por se constituir em fator de risco para doenças cardiovasculares e para o surgimento e progressão e evolução da ND. O ato isolado de parar de fumar pode reduzir o risco de progressão da ND em 30% (Ritz et al, 2000).

4. Conclusão

A presenterevisão destaca a importância da ND no cenário da morbimortalidade em pacientes com DM. Além de sua prevalência elevada, está associada a uma alta frequência de DRC, tornando-se a segunda complicação diabética de maior custo. Como os fatores de risco estão associados a uma predisposição genética, hábitos devida e doenças crônicas, maiores estudos sobre as bases moleculares da doença, outros mediadores da lesão renal e terapêutica ainda se fazem necessários de modo a prevenir e a retardar as complicações renais pela DM.

Referências

- Akpınar, et al. (2021). Assessment of estimated glomerular filtration rate based on cystatin C in diabetic nephropathy. *Brazilian Journal of Nephrology*. 43(3), 340-348.
- American Diabetes Association. (2012). Standards of medical care in Diabetes 2012 (Position Statement). *Diabetes Care*. 2012; 35(Suppl.1):S11-63.
- American Diabetes Association. (2012). Standards of medical care in Diabetes. (Position Statement). *Diabetes*.
- Blanco, M. et al. (2017). Evaluación de necesidades paliativas en el paciente con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Enferm Nefrol*, Madrid, 20(3), 215-220.
- Carranza, K. et al. (2015). Aspectos celulares e moleculares da nefropatia diabética, papel do VEGF-A. *Nefrología (Madr.)*, Cantabria, 35(2), 131-138.
- Colom, C, et al. (2015). Controle glicêmico e complicações crônicas 20 anos após o início do diabetes tipo 1. Resultado de unidade especializada. *Avanços em Diabetologia*; 31(3), 113-9.
- Elsheikh, M. et al. (2019). Zinc alpha 2 glycoprotein as an early biomarker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2019, 41(4), 587.
- Falavigna, M. (2016). Cochrane ACROBAT-NRSI: Avaliando a Qualidade de Estudos Observacionais. *Htanalyze: Economia e Gestão em Saúde*, [S. l.], p. 10-15, 30.
- Flor, L. S., & Campos, M. R. (2017). Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. *Revista brasileira epidemiologia*, 20(1), 16-29.
- Gonzalez, G. et al. (2017). Marcadores de funcionamiento renal en pacientes diabéticos tipo 2. Policlínico "Milanes". Municipio Matanzas. *Rev. Med. Electrón.*, Matanzas, 39(1), 718-728.
- Gonzalez, A. et al. (2020). Caracterización de pacientes diabéticos en hemodiálisis en la región de Atacama. Chile. *Enferm Nefrol*, Madrid, 23(1), 75-82.
- Guyton, A., & Hall J. (2009). Tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Andolfato C, Mariotti MC. Avaliação do paciente em hemodiálise por meio da medida canadense de desempenho ocupacional. 20(1), 1-7.
- Kocak, M. Z. et al. (2019). Is Uric Acid elevation a random finding or a causative agent of diabetic nephropathy? *Revista da Associação Médica Brasileira*, 65(9), 1155-1160.
- Mascheroni, C. A. (2014). Fisiopatologia da hiperfiltração glomerular no diabetes: Parte I. *Rev. nefrol. discar. transpl.*, Cidade Autónoma de Buenos Aires, 34(6), 130-154.
- Miranda, F. et al. (2016). Fatores de progressão da disfunção renal em diabéticos internados na Clínica Médica. *Rev. Med. Electrón.* 38(6), 805-816. ISSN 1684-1824.
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. *UFMS*.

Polanco-Flores, N. A. et al.(2019). Resultados de un programa de detección temprana de nefropatía diabética. Med. interna Méx., Ciudad de México ,35(2), 198-207.

Rioja,J, et al. (2013). Análise preliminar da relação da doença arterial periférica e outros marcadores da arteriosclerose com a nefropatia diabética. Clínica e Pesquisa em Arteriosclerose; 26(5), 229-35.

Vilar, L. et al. (2013). Endocrinología clínica. (5.ed.), Editora Guanabara Koogan.

Zerquera, T. G. et al. (2016). Caracterização dos diabéticos tipo 2 internados no Centro de Atenção a Diabéticos de Cienfuegos. Rev. Finlay , Cienfuegos, 6(4), 281-289.