

## **DIABETES MELLITUS TIPO 2 E COMPLICAÇÕES DE NEFROPATIA: REVISÃO LITERÁRIA**

Maria Beatriz Queiroz Monteiro<sup>1</sup>, Merielly Guimarães Meira Ferreira<sup>1</sup>,  
Mickeyrily Oliveira da Silva<sup>1</sup>, Cristiane Alves da Silva do Nascimento<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade MULTIVIX São Mateus – ES.

<sup>2</sup>Orientadora Prof<sup>a</sup> MSc Cristiane Alves da Silva do Nascimento. Docente Multivix São Mateus – ES.

### **RESUMO**

O diabetes mellitus é uma doença metabólica não transmissível que tem como principal característica a resistência insulínica e hiperglicemia, dessa forma, identifica-se o grande potencial de determinar complicações macrovasculares e microvasculares. Dentre as complicações microvascular, ressalta-se neste trabalho, a nefropatia diabética, que tem como sinais clássicos, níveis séricos aumentados de creatinina e ureia. O exame avaliativo de glicemia em jejum >100mg/dl é classificado como risco de diabetes quando é apresentado a tolerância à glicose se diminuída valores <126mg/dl, hemoglobina glicada menor que 7%. Dessa forma, por ser crônica a diabetes, tem por característica a resistência à insulina, assim, podendo ser detectada de qualquer grau e intolerância à glicose, sendo precedente de doenças vasculares como hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes, doença arterial coronariana e obesidade. Nesse viés, a nefropatia diabética é por definição uma das complicações renais microvasculares, em que grande parte é responsável pelo acréscimo da prevalência da doença renal terminal dependente de diálise, à qual nitidamente é percebido durante as últimas décadas. O presente artigo trata-se de uma pesquisa de natureza narrativa e exploratória de abordagem qualitativa, em que foram encontradas 36 referências nacionais e internacionais. Portanto, como referência, as abordagens atualizadas devem ser promissoras para o tratamento da doença renal diabética, visto que é uma complicação de diabéticos crônicos de longa data. Ainda que, haja grandes necessidades de estudos a serem desenvolvidos para abordar terapias inovadoras e estratégias

promissoras, para que os médicos e a equipe multidisciplinar que atendem e acompanham tais pacientes, sejam conduzidos para tratamentos individualizados e conclusivos para a doença renal diabética.

**Palavras-chave:** complicações crônicas de diabetes; complicações microvasculares do diabetes; doença renal diabética.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus is a non-transmissible metabolic disease that has as its main characteristic the insulin resistance and hyperglycemia, thus identifying the great potential of determining macrovascular and microvascular complications. Among the microvascular complications, we highlight in this work, the diabetic nephropathy, which has as classic signs, increased serum creatinine and urea levels. The fasting glucose test  $>100\text{mg/dl}$  is classified as a diabetes risk when glucose tolerance is decreased to values  $<126\text{mg/dl}$ , and glycated hemoglobin lower than 7%. Thus, because diabetes is chronic, it is characterized by insulin resistance, and thus, it can be detected at any degree of glucose intolerance, being a precedent for vascular diseases such as hypertension, dyslipidemias, diabetes, coronary artery disease, and obesity. In this vein, diabetic nephropathy is by definition one of the microvascular renal complications, which is largely responsible for the increased prevalence of dialysis-dependent end-stage renal disease, which is clearly seen during the last decades. The present article is a narrative and exploratory research of qualitative approach, in which 36 national and international references were found. Therefore, as a reference, updated approaches should be promising for the treatment of diabetic kidney disease, since it is a long-standing complication of chronic diabetics. Although, there are great needs for studies to be developed to address innovative therapies and promising strategies, so that physicians and the multidisciplinary team who attend and follow such patients, are led towards individualized and conclusive treatments for diabetic kidney disease.

**Keywords:** chronic complications of diabetes; microvascular complications of diabetes; diabetic kidney disease.

## 1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma doença metabólica doença não transmissível mais frequente no mundo, sendo assim, é a causa de mais mortes por complicações. No ponto central, constitui-se a resistência periférica, a insulina, gerando a hiperglicemia no organismo pela herança poligênica desencadeada, muitas vezes, por fatores externos em diabéticos tipo 2. Essa doença tem como principal característica a resistência insulínica e hiperglicemia, sendo no diabetes tipo 2 as alterações metabólicas são na secreção e ação hormonal dentro do organismo (HANG *et al.*, 2019). Nesse sentido, o diabetes mellitus tipo 2 é caracterizado por hiperglicemia crônica levando a uma inflamação endotelial e uma resistência parcial à insulina, onde o sobrepeso e/ou obesidade, comorbidades associadas como hipertensão arterial, dislipidemias e a predisposição genética estão em destaque para a evolução da doença (RODACKI *et al.*, 2022).

Vale ressaltar que, a secreção anormal da insulina pode levar a complicações em órgãos essenciais pela cronicidade de tempo, resultante da interação variável entre fatores hereditários, ambientais e até farmacológicos. Com isso, tendo grande potencial de determinar o surgimento de complicações macrovasculares, microvasculares e as relativas ao sistema nervoso periférico (MORAES *et al.*, 2012).

Dentre as complicações microvascular, a nefropatia diabética, seguida da retinopatia, estão entre as mais comuns nos pacientes crônicos. Uma síndrome determinada pela oscilação de grande quantidade de albumina, em que o excesso é registrado na urina, concomitantemente ocorrem lesões glomerulares e redução da taxa de filtração glomerular em pacientes diabéticos, tornando-se resultado das hiperglicemias crônicas (NUNES; MENEGUETTI, 2019).

Convém pontuar, que a afetação renal ao se instalar, não há filtração adequada, logo, ocasiona-se em acúmulo de resíduos no sangue de forma paulatina e assintomática, o que leva o corpo a aumentar e a retenção de mais água e sal, resultando em edemas. Essa condição pode evoluir com a perda de função renal, reduz assim, a qualidade de vida dos pacientes devido a

tratamentos mais específicos como diálises e como resultado, aumenta a comorbidade desses diabéticos (SBD, 2019).

Os sinais tardios clássicos de nefropatia diabética são níveis séricos aumentados de creatinina e ureia. Tais alterações podem ocasionar na redução do apetite, astenia, náuseas, anemia, edemas, aumento da pressão arterial e de acidose metabólica, refletindo na incapacidade renal de controlar os eletrólitos e volume líquido da excreção orgânica fisiológica. Nesta fase, é comum a utilização de terapias mais invasivas, como a terapia renal substitutiva, também conhecida como diálise (SALLUM *et al.*, 2018).

Pelo fato de outros estudos já atestarem que a nefropatia diabética constitui, neste momento, uma das causas mais destacáveis de morbidade em pacientes com diabetes, em que reflete o elevado número de morte por cronicidade da doença, este artigo teve como objetivos esclarecer a respeito da situação de saúde dos diabéticos mellitus tipo 2 e identificar as complicações nefropáticas devido a cronicidade da doença. Portanto, pretende-se que a diabetes mellitus tipo 2 seja reconhecida como um problema de saúde pública no Brasil, além de expor as complicações crônicas renais, explorar a importância da identificação, e explanar a dietoterapia e a terapia medicamentosa para uma melhoria da qualidade de vida dos pacientes com nefropatia diabética.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE DIABETES MELLITUS**

Nessa patologia do diabetes mellitus, o mecanismo mais afetado é o da glicose, causando subsequente elevação da glicemia sanguínea e resultado de defeitos de liberação e/ou ação do hormônio anabólico insulina. Nesse viés, acarreta alterações no metabolismo de carboidratos; lipídios, o que resulta em alterações nos sanguíneos, como dislipidemias; e proteínas, levando a catabolismo muscular (GUYTON; HALL, 2017).

A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), pela Associação Americana de Diabetes (ADA) e recomendada pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), inclui na etiopatogenia da DM quatro classes clínicas. A DM tipo 1 (DM1), a DM tipo 2 (DM2), DM gestacional (DMG) e outros

tipos específicos de DM. Tal classificação permite um tratamento e definição de estratégias de saúde para as complicações crônicas da síndrome (SBD, 2019).

É evidente, que um dos principais exames de rastreios é a avaliação de glicemia em jejum, isso porque as condições referidas são as alterações em níveis maiores que 100mg/dl, e são apresentadas a tolerância à glicose se diminuída valores menores que 126mg/dl, sendo assim, classificada como risco aumentado de diabetes. Novas propostas para subclassificações de DM levam em conta características clínicas, como história familiar, função pancreática (células betas), níveis de insulina e resistência hormonal, sobrepeso e obesidade, risco de complicações crônicas e outras eventualidades clínicas sindrômicas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014; WHO, 2019).

O DM1 geralmente acomete a faixa etária infantojuvenil, sendo o tipo mais grave e de apresentação clínica abrupta, que por definição é a deficiência grave ou a ausência total de produção de insulina pelo pâncreas, devido a destruição das células beta, associada a alterações autoimunes. Tendo assim, como características clínicas: a cetoacidose, a anorexia, o emagrecimento em curto espaço de tempo, perda consciência, sendo expressamente urgente sua terapia insulínica, desde o diagnóstico (RODACKI *et al.*, 2022).

Relacionado à idade adulta, o DM2 está frequentemente associado a obesidade e ao envelhecimento, pois caracteriza-se pela resistência à insulina e deficiência parcial de secreção de insulina pelas células beta, dessa forma há uma diminuição na captação da glicose pelas células, o que resulta no aumento de produção de glicose hepática, acarretando hiperglicemia e hiperinsulinemia plasmática (FIGUEIREDO; RABELO, 2009). Sua clínica tem início insidioso e acompanha outras comorbidades como dislipidemias, alterações de pressão arterial, alterações ginecológicas e alterações clínicas associadas a resistência insulínica como acantose nigricans (RODACKI *et al.*, 2022), o diagnóstico é dado pelos exames de glicemia em jejum, teste de tolerância a glicose (TTG, TTOG ou GTT), glicemia casual, acrescido a hemoglobina glicada para pacientes assintomáticos. Logo, para confirmação do diagnóstico, todos os pacientes devem apresentar ao menos duas alterações de exames sanguíneos independente da sintomatologia (MENDES; DIEHL, 2019).

Deve-se pontuar que, o diabetes é uma patologia poligênica hereditária de fatores ambientais, o sedentarismo e a alimentação pouco saudáveis

culminam no aumento de peso, e com isso, há consequente aumento de tecido adiposo visceral, inflamando o tecido, resultando numa resistência a ação da insulina devido as citocinas pró-inflamatórias e a não afinidade hormonal pelo tecido adiposo (HANG *et al.*, 2019).

Nesse sentido, quando há hipertrofia no tecido adiposo, as citocinas inflamatórias ajudam a alterar as ações metabólicas da insulina, no qual a perda de secreção parcial gera uma resposta hiperglicêmica, pós-prandial. Assim, Como uma resposta do organismo para controlar esse excesso de carga glicêmica, há uma hiper estimulação de secreção de insulina (HANG *et al.*, *op cit*), a insulina tenta resgatar a glicose plasmática para dentro da célula, mas demonstra uma redução da eficácia de sinalização. Esse mecanismo fisiológico do DM2 é incitado pela indução a resistência à insulina muscular, hepática e do tecido adiposo (PRASAD *et al.*, 2014).

Para concluir, o acompanhamento para diagnóstico de DM2 são a observação do estilo de vida, controle de peso corporal, tratamento precoce e controlado de comorbidades associadas, e a prática de atividade física regular que reflete em um efetivo controle glicêmico e das comorbidades já associadas (FIGUEIREDO, 2021).

## 2.2 COMPLICAÇÕES RENAIS CRÔNICAS DO DIABETES MELLITUS TIPO

### 2

A atualização do Atlas do Diabetes revelada pela Federação Internacional de Diabetes (IDF) mostra que há um crescente número de pacientes com idade entre 20 e 79 anos diagnosticados com diabetes, totalizando em média 537 milhões de pessoas. O IDF projeta a prevalência de 10,5% da população global sem diagnóstico (GANDRA, 2021).

Isso se dá pelas péssimas escolhas alimentares, o estilo de vida e o sedentarismo que explicam o crescente aumento de sobrepeso na população, seguido da ausência de controle médico, em que o risco de não apresentar sintomatologia, característica da patologia, aumente a probabilidade de pessoas que se encontram na categoria pré-diabética não ser tratada para evitar evolução da doença. Por ser um tratamento crônico, os custos gerados por tal podem chegar a mais de U\$3 mil dólares por pessoa. No Brasil, esses números mostram

que a doença está presente, na maioria, em adultos de 20 a 79 anos (GANDRA, 2021).

Dessa forma, o diabetes é considerado um importante problema de saúde pública, pois apresenta complicações devido a sua fisiopatologia crônica em que são classificadas em macrovasculares e microvasculares, e contribuem para a perda de qualidade de vida e aumento da mortalidade dos pacientes. Nesse panorama, a hiperglicemia desempenha o papel complicador crítico da patogenicidade, principalmente microvascular, ressaltando as neuropatias, retinopatias, nefropatias, problemas cardiovasculares e úlceras do pé diabético. As alterações macro vasculares são descritas das complicações de aterosclerose, sendo essas complicações crônicas recebem diagnóstico tardio de muitos indivíduos com diabetes tipo 2 por muitas vezes apresentarem assintomáticos (COSTA *et al.*, 2017).

De maneira objetiva, o controle de manejo de prevenção, os exames periódicos e controles médicos são recomendados para manter a hemoglobina glicada menor que 7% (ZOUNGAS *et al.*, 2014). Essas sensíveis complicações, sinalizadores de controle na prevenção, principalmente na atenção primária, em que um conjunto de controles e ações preventivas diminuem a evolução da cronicidade da patologia, adequando assim, a efetivação profissional de gestores de atenção básica de saúde (NEVES *et al.*, 2018).

Decerto, a manutenção da glicemia normal depende da funcionalidade das células betas, pancreáticas, de secretarem insulina, se existe resposta celular e hormonal, a manutenção da glicemia normal dependerá da funcionalidade vascular. A resistência à insulina contribui para uma hiperinsulinemia, na tentativa responsiva fisiológica, acarreta uma disfunção endotelial, gera uma inflamação e promove eventos vasculares como aterosclerose, trombozes, rigidez das paredes arteriais alteração do tono e fluxo arterial. Por ser crônica, a resistência à insulina pode ser detectada de qualquer grau e intolerância a glicose, sendo precedente de doenças vasculares como hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes, doença arterial coronariana e obesidade (FASELIS *et al.*, 2020; KATSIKI *et al.*, 2019).

## 2.3 NEFROPATIA DIABÉTICA

Define-se a nefropatia diabética como uma das complicações renais microvasculares, que se relaciona caracteristicamente devida à DM1, e eventualmente devida à DM2, sendo em grande parte, responsável pelo acréscimo da prevalência da doença renal terminal dependente de diálise, à qual é nítido durante as últimas décadas (WADA; MAKINO, 2013).

Para identificar uma síndrome clínica é necessário que engloba os seguintes parâmetros (WADA; MAKINO, *op cit*):

- 1) Albuminúria persistente ( $>300\text{mg}/24\text{h}$  ou  $>200\mu\text{g}/\text{min}$ ) que é comprovada pelo menos 2 vezes em intervalos de 3-6 meses;
- 2) Declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (TFG);
- 3) Pressão arterial sistêmica elevada.

À vista disso, em 2014, a ADA e “National Kidney Foundation” (NKF) caracterizaram a ND como doença renal crônica causada por DM, na qual a taxa de filtração glomerular (TFGe) é considerada persistente  $<60\text{ml}/\text{minuto}/1,73\text{m}^2$  ou uma relação albumina/creatinina urinária (RAC) de  $>30\text{mg}/\text{g}$  por mais de 3 meses. A “Joint Committee on Diabetic Nephropathy” recomenda que a análise de combinação da taxa de excreção de albumina nas 24 horas com a TFG de modo que seja nova classificação de ND, tornando-se a conjugação destas duas pautas consideradas atualmente o *gold-standard* no diagnóstico de ND. Microscopicamente, a ND tem por característica histológica a glomeruloesclerose difusa ou nodular, arterioesclerose hialina aferente e eferente, fibrose e atrofia tubulointersticial (ZHOU; ZOU; XU, 2018).

Nesse sentido, o diagnóstico precoce conta com a colaboração e rastreamento dos fatores de risco de forma a identificar e controlar atempado desta condição, visto que, é de extrema importância na eficácia do seu tratamento. A diversidade de fatores de risco proporciona o desenvolvimento e a progressão da ND, abrangendo níveis elevados de glicose, duração da doença, hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia. Diante dos indicadores de risco modificáveis pela terapêutica e acompanhamento periódico a ser incluindo fármacos antidiabéticos, tratamento antihipertensor ou hipolipemiante, de fundamento para melhoria do estado geral alterações do estilo de vida do doente,

visto que demais variantes como fatores genéticos ou idade avançada, não podem ser alterados, deste modo, a gestão rigorosa dos fatores de risco modificáveis é necessário para prevenir e atardar o declínio da função renal (DIAS, 2019).

**Tabela I.** Fatores de risco para nefropatia diabética (TZIOMALOS; ATHYROS, 2015).

Novos e estabelecidos fatores de Risco	Fatores de risco modificáveis	Fatores de risco não-modificáveis
Fatores de risco estabelecidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da excreção urinária de albumina</li> <li>• Elevação dos níveis de glicose</li> <li>• Hipertensão</li> <li>• Dislipidemia</li> <li>• Obesidade</li> <li>• Hipovitaminose D</li> <li>• Tabaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duração prolongada da DM</li> <li>• Idade avançada</li> <li>• Sexo masculino</li> <li>• Retinopatia</li> </ul>
Novos fatores de risco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stresse oxidativo</li> <li>• Inflamação sub-clínica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genética</li> <li>• Etnia (Afro-americanos e Índios Pima)</li> <li>• Hiperfiltração glomerular</li> </ul>

Fonte: DIAS, 2019.

O maior fator de risco para a progressão da nefropatia diabética é a excreção urinária de albumina aumentada, nos dois tipos de diabetes, sendo mais precocemente no diabetes tipo 1. O destaque primíssimo nos pacientes de ND é o aumento moderado da excreção urinária de albumina (30-300mg/g), sendo esses ambulatoriais e em tratamentos antidiabéticos. Ademais, uma conformidade substancial (>40%) de doentes com albuminuria moderada retoma para albuminuria A1 (tabela II). Todavia, mais de 50% dos enfermos com diabetes tipo 1 e 2 passam por um declínio da taxa de filtração glomerular (TFG), embora há presença de simplesmente albuminuria normal ou moderada, ou seja, um aumento da excreção urinária de albumina não se arroga necessariamente como um pré-requisito para o desenvolvimento de nefropatia (TZIOMALOS; ATHYROS, 2015)

**Tabela II.** Valores de albumina utilizados no diagnóstico de nefropatia diabética (adaptado de Porto et al., 2017).

<b>Albuminúria</b>	<b>EUA (mg/24h)</b>	<b>RAC (mg/g)</b>	<b>Descrição</b>
<b>A1</b>	<30	<30	Normal ou ligeiramente aumentado
<b>A2</b>	≥30 e <300	≥30 e <300	Moderadamente aumentado
<b>A3</b>	≥ 300	≥ 300	Gravemente aumentado**

\*\* Incluindo a síndrome nefrótica (EUA geralmente >2200 mg/24h ou RAC >2220 mg/g)

Fonte: DIAS, 2019.

O rastreamento da nefropatia diabética, segundo a ADA deve ocorrer logo após diagnóstico de diabetes mellitus em todos os acometidos com tipo 2, e os tipo 1, depois de 5 anos, tendo assim a ser realizado anualmente, ao menos uma vez, e consistir na conferência da albuminúria e na TFGe. Ao obter o rastreio periódico através do doseamento de albuminúria/proteinúria e de creatinemia, será possível o controle e observação da alteração morfológica do néfron ocorrer precocemente nesta disfunção. Inicia pela medida de albuminúria o resultado de uma anormalidade deve ser comprovado em duas de três amostras colhidas num intervalo entre 3 e 6 meses. Observa que qualquer estímulo ao gasto muscular ou eliminação excessiva de urina, alteração de temperatura corporal como febre, descompensação hiperglicêmica e/ou de pressão arterial, insuficiência cardíaca, ou a ingestão de algumas medicações que aumentam a excreção de ureia ou albumina na urina, podem elevar os valores da excreção urinária de albumina, originando o falso positivo (AIRTON *et al.*, 2018).

Além disso, elevados níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) estão associados a um risco aumentado para esta condição, a hiperglicemia prolongada é um fator de risco crítico para o comprometimento funcional renal em paciente diabético. Pacientes que possuem um melhor controle glicêmico, conseqüentemente, níveis baixos de hemoglobina glicada e controle de albuminúria moderada, possuem um menor risco de progressão para albuminúria severa ou mesmo doença renal total (DIAS, 2019).

Outro fator importante é a hipertensão arterial, pois independente do fator de risco para nefropatia diabética, essa hipertensão arterial é de grande

importância para que haja um tratamento adequado, sugerindo que, aparentemente, os inibidores do sistema renina-angiotensina que atuam como anti-hipertensores e retardem a progressão da nefropatia não interferindo consequentemente na ação dos hipoglicemiantes na terapêutica (TZIOMALOS; ATHYROS, 2015).

As alterações de perfil lipídico em exames bioquímicos demonstra que o paciente diabético apresenta dislipidemia que reflete em baixos níveis de LDL-C e triglicerídeos e estão associados à diminuição do risco para progressão de albuminúria moderada para severa ou doença renal total, isso porque a associação a uma dieta com orientação nutricional adequada também trata a obesidade, sendo que a perda de peso reduz a excreção de ureia urinária e previne o declínio da TFG, protegendo o rim de constantes inflamações recorrentes (DIAS, 2019).

Atualmente, novos fatores de riscos têm se acrescido para que o rastreamento seja precoce, as investigações, sobretudo, encontram-se ensaios clínicos em que os mediadores refletem o estresse oxidativo, como os níveis urinários elevados de 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG), tal como o fundamento nos marcadores de inflamação subclínica, enfatizando as citocinas pró-inflamatórias, interleucinas, proteína C reativa ou as moléculas de adesão, que consistem em elevado risco de desenvolvimento de nefropatia diabética (TZIOMALOS; ATHYROS, 2015).

Os estudos para compreensão da patogênese da nefropatia diabética destacam que a inflamação dada pelo estresse oxidativo, destaca-se as ações da Interleucina 1 (IL-1), IL-6 e IL-18. A IL-1 tem sido direcionada no desenvolvimento de modificações intraglomerulares e ao aumento da penetrabilidade de células vasculares endoteliais. Envolvida no desenvolvimento de resposta imunitária, a IL-6 tem a sua influência sobre a processo dinâmico da matriz extracelular, estimulando alterações globais no órgão. Correlacionando-se com a albuminúria, sendo característico que níveis elevados de IL-6 tanto na urina quanto no plasma sanguíneo, encontram-se elevados em doentes cuja a clínica não corresponde a um aumento de eliminação de albumina (JHA; JANDELEIT-DAHM; COOPER, 2014).

A existência de diversos fatores que envolvem a TFG e de aplicabilidade restrita para o diagnóstico precoce da ND: (CURRIE; DELLES, 2016).

1) A exatidão das fórmulas apoiadas na creatinina sérica, como MDRD (“Modification of Diet in Renal Disease”) e CKD-EPI (“Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration”) tem-se mostrado baixa na sua execução a doentes diabéticos;

2) A influência da creatinina sérica pela massa muscular, tanto para ganho quanto para perda, a variabilidade de composição corporal utilizando esta medida para a estimativa da TFG;

3) O estado inicial da nefropatia diabética normalmente tem sua característica por um aumento relativo da TFG ou hiperfiltração glomerular; porém, quando há um aumento mais significativo de TFG não há tanta precisão.

Por isso, a hiperfiltração glomerular está associada a partir de um maior risco de nefropatia diabética, sendo esta correlação mais pronunciada quando a TFG >125mL/min com a associação de exames bioquímicos que são biomarcadores e a hipertensão arterial como reflexo direto desse aumento de funcionamento renal. (TZIOMALOS; ATHYROS, 2015).

A vigilância e controle dos fatores de risco corrobora para a prevenção primária desta enfermidade crônica, acordando em alguns pontos principais, acordando em convenção as orientações da norma da Direção-Geral da Saúde sobre como prevenir e avaliar a nefropatia diabética, que são: (BOAVIDA *et al.*, 2011).

- I. Precoce controle fisiológico da glicose, o qual o valor premeditado devesse acordar ser uma hemoglobina glicada A1c de 6,5%, podendo ser adaptado em conformidade e realidade terapêutica individualmente;
- II. Tanto a tensão quanto a pressão arterial devem se encontrar dentro da normalidade de <130/80mmHg por meio da terapêutica farmacológica antihipertensora, destacando os inibidores da enzima de conversão (IECA) ou bloqueadores da angiotensina (ARA), unindo-se a utilização a uma atenção exigente da creatininemia e da caliemia, segundo os riscos de insuficiência renal aguda e hipercaliemia;
- III. A terapia nutricional devesse conduzir a uma dieta normocalórica 20-25cal/kg/dia, normoproteica 0,8-1gr de proteína/kg/dia de preferência com o consumo de proteínas de alto valor biológico em pequenas porções contribuindo assim para a redução da progressão da

albuminúria e da declinação da TFG. Sendo de fundamental recomendação uma ingestão de sódio <2,4 g por dia (equivalente a <6 g de sal de cozinha por dia), limitando-se a ingestão de embutidos e alimentos industrializados, com a frequência máxima de 1 vez ao mês pequenas porções.

### 3 METODOLOGIA

A metodologia para elaboração desse estudo, trata-se de uma pesquisa de natureza exploratória e abordagem qualitativa, de forma narrativa e com levantamento bibliográfico. Assim, a problemática da pesquisa consiste em quais são as complicações renais crônicas associadas ao diabetes mellitus tipo 2?

Além disso, foi feita a realização de um levantamento bibliográfico em plataformas indexadas com palavras-chaves: complicações crônicas de diabetes; complicações microvasculares do diabetes; doença renal diabética e, como operador booleano o “*and*”, sendo as bases de dados utilizadas a *google academic*, a BVSMS, a *scielo* e a BVS (Ministério de Saúde do Brasil). Também foram utilizados, nesse estudo, descritores indexados do banco do DECs, para definição de palavras-chaves. Por fim, os critérios de inclusão marcados neste trabalho são: complicações microvasculares do diabetes e critérios de exclusão: fisiopatologia diabetes.

Utilizou-se como critério de inclusão a seleção de artigos que contemplassem a temática dessa pesquisa. Através dessa prática, foram excluídos os demais artigos por não se adequarem ao objetivo principal do estudo e a linha conceitual. Essas etapas aconteceram nos meses de junho a setembro de 2022.

A organização dos dados coletados e a criação dos capítulos da revisão bibliográfica se deu para a consecução da dimensão de bibliografias da pesquisa em que foram encontradas 36 referências, entre 2017 e 2021. Os trabalhos disponíveis em português foram em um total de 19, portanto, obteve-se 17 artigos de referências em língua estrangeira com predominância do inglês.

A pesquisa será referenciada nos manuais de distribuição e orientação a saúde, preconizados e aprovados juntamente ao Ministério de Saúde do Brasil

e Como requisito de revisão bibliográfica, não haverá testes ou condições bioéticas que serão aplicadas em estudo populacional e/ou em grupo de menor incidência para comprovação de diagnóstico. Da mesma forma, a partir de um apanhado de referências bibliográficas que serão citadas posteriormente nesse presente artigo.

#### **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Dado o exposto, nota-se que a diabetes com alteração de funcionalidade renal leva a uma síndrome definida de nefropatia diabética, em que achados de albumina em excesso na urina de forma patológica são devido a hiperglicemia. A diabetes causa lesões nos glomérulos e, conseqüentemente, uma diminuição da taxa de filtração glomerular, além de ser um reflexo da maior frequência de doença renal terminal na maioria dos países, a nefropatia diabética (LIM, 2014).

De maneira não elucidada completa, os mecanismos movem a doença renal terminal, e permeia efeitos de fatores e cofatores solúveis (AGE, Angiotensina II, fator de crescimento, endotelina), modificações hemodinâmicas da microcirculação renal (pressão capilar glomerular aumentada, hiperfiltração ou hiperfusão glomerular) e alterações na estrutura glomerular. A hiperglicemia crônica, um fator que juntamente com a esclerose dos glomérulos renais, determinam o aumento da glicose no citoplasma, ativando conseqüentemente a produção de proteínas na matriz extracelular, modificando a matriz renal e ativando a formação do glomérulo renal esclerótico (NUNES; MENEGUETTI, 2019).

Sendo a diabetes uma complicação progressiva e agravada pela hiperglicemia crônica, a nefropatia diabética tem sua clínica uma primícia microalbuminúria típica, que progride a franca albuminúria, ou seja, os aumentos na urina indicam uma disfunção renal que tende a ser mais progressiva e conseqüentemente a gravidade do problema se agrava para a falha renal, esta é a etapa final da doença renal (MORAES *et al.*, 2012).

De maneira multifatorial destaca-se pela alteração hiper metabólica de hiperglicemia de longa duração associada ao aumento do fluxo glomerular e pressão intracapilar. Essas alterações hemodinâmicas aumentam de forma

irreversível fatores de hiperglicemia, acarreta a endocitose, promove mecanismos pro-oxidantes e pro inflamatórios. Gera um aumento da síntese de colágeno, espessa a membrana basal dos glomérulos (PRABHAKAR *et al.*, 2007; THOMSON *et al.*, 2012).

Outro fator importante é a cronicidade do diabético e o estado de hiperglicemia fisiológica que como consequência faz com que haja fragilização vascular, de forma que a doença renal seja uma complicação macrovascular que acomete cerca de 35-45% desses pacientes insulino-dependentes. Além disso, é previsível o declínio da função renal pela nefropatia nesses pacientes, a perda mensal pode chegar a 1% (MORAES; COLICIGNO; SACCHETTI, 2009).

A albuminúria persistente configura o aumento consequente de pressão arterial com uma diminuição da taxa de filtração glomerular. Apresentando três etapas de evolução, a nefropatia tanto para o diabetes tipo 1 e tipo 2 a albumina é um marcador preditivo de morbidade, se é demonstrado assim: fase de microalbuminúria ou nefropatia incipiente, fase de macroalbuminúria ou nefropatia clínica e, insuficiência renal terminal (uremia). O rastreamento da microalbuminúria é um indicador de muita importância clínica, a intervenção previne consequentemente afetações micro e macrovasculares (GROSS, 2003).

A insuficiência renal terminal é a evolução de doença parenquimatosa, que tem origem da nefropatia diabética, cuja expectativa de vida aumentada devido a novos tratamentos e terapias. O sistema renina-angiotensina é contrabalanceado com a volemia na insuficiência renal, quando um estimulado, outro é reduzido, demonstrando quadros de proteinúria acentuada em estados nefróticos (FRANCO, 2002).

Um importante aspecto que deve ser abordado são os fatores de risco que podem ser casuais e não-casuais. Assim, sendo os fatores de risco não hereditários ou genéticos relacionados a evolução da nefropatia diabética são descritos em: hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemias, ingestão excessiva proteica, hiperfiltração glomerular, níveis de excreção urinária de albumina, presença de retinopatia diabética, e presença de neuropatia autonômica (SOUZA, 2008).

Exemplificando, um paciente nefropata diabético tem como a hipertensão um valor clínico como consequência do agravamento sobre o desenvolvimento das glomeruloescleroses, que sugerem o favorecimento da evolução da falha

renal. Aproximadamente, 70% dos pacientes com glomeruloesclerose diabética serão pacientes que terão a hipertensão arterial de forma gradativa. As lesões renais diabéticas podem contribuir com a arterioesclerose, refletindo no incremento da hipertensão sistólica ou causando uma hipertensão sobre a base de uma estenose sobre a artéria renal. (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

A progressão da falha renal será paralela em função das lesões renais, totalmente dependente do equilíbrio metabólico e hormonal da diabetes e da ocorrência ou não de fatores que podem descompensar uma insuficiência renal e caracteristicamente se apresentam na diabetes, como a hipertensão arterial, desequilíbrio hidroeletrólítico, infecções urinárias e, entre muitas outras (KEANE; LYLE, 2003).

Do mesmo modo que, a falha renal pode influenciar a evolução do diabetes através das interferências no metabolismo de hidratos de carbono que produzem a uremia, alterando a cinética da glicose, trazendo assim uma maior intolerância da mesma e, conseqüentemente um maior risco cardiovascular (PIMAZONI-NETTO; RODBARD; ZANELLA, 2011).

A dieta é um dos pilares básicos e mais refletidos na condição metabólica do paciente diabético. Quando há existência diagnosticada de falha renal, a composição da dieta deve conter um balanço nitrogenado como fator de correção. De forma que a insulina é a constituinte terapêutica de grande importância para o tratamento, reconhecendo a uremia, as interferências na dieta devem obrigar uma dosificação proteica e glicídica na dieta (PIMAZONI-NETTO; RODBARD; ZANELLA, 2011).

Assim, admite-se então, o tratamento precoce e continuado da hipertensão arterial, com o principal objetivo de retardar a aparição da insuficiência renal. Desta maneira, a terapia medicamentosa em conjunto com fármacos anti-hipertensivos deve considerar a cinemática glicídica, podendo interferir diretamente na evolução da própria diabetes (PIMAZONI-NETTO; RODBARD; ZANELLA, 2011).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, nota-se que sendo uma doença multifatorial, o diabetes mellitus pode ser agravada pelos hábitos alimentares descontrolados como, sedentarismo, histórico familiar, obesidade, comorbidade associada, síndrome metabólica, entre outros. A diabetes apresenta-se em grande parte assintomática, desfavorecendo o diagnóstico e tratamento precoce, pondo em risco uma eficácia medicinal devido ao controle de estilo de vida, as altas taxas descompensatórias acarretam problemas micro e macrovasculares, devido à falta de controle glicêmico e de morbididades.

Na presente revisão, conclui-se que quando se trata de nefropatia diabética é necessária uma monitoração severa dos fatores de risco, sejam eles ambientais, como a dieta específica com controle proteico e glicídico, para evitar inflamação e lesão endotelial, seja na cronicidade e no controle da diabetes quanto na nefropatia. Releva-se de fato, da importância do seu diagnóstico precoce, seja dada a evolução favorável na detecção em fases iniciais e, por outro, a uma diminuição dos encargos econômicos e predomínio a ela correlacionada. Trata-se de uma intervenção correta, adequada individualmente e cabível transpondo a prevenção primária e secundária desta patologia, com aceitável prognóstico no trajeto clínico, apresentando, assim vantajoso em termos econômicos na saúde pública.

A aparição e diagnóstico de nefropatia diabética tem os primeiros sinais em pacientes crônicos após 10 a 15 anos, o controle de glicemia é instável, e a consequente hipertensão arterial acompanha as dislipidemias. É extremamente necessário o diagnóstico precoce, sendo os marcadores urinários de proteína ou enzimas que contemplam as células tubulares renais, fazem com que a análise urinária, sendo ela um método não invasivo e disponível mesmo de baixo custo, um produto resposta da lesão tubular.

Correlacionadas a extensos protocolos de validação, a albuminúria A2 e a TFGe continuam firmes na linha de frente dos critérios de diagnóstico da doença renal diabética. Suas insuficiências, anteriormente referidas nesse artigo, promovam a indispensabilidade de biomarcadores com maior sensibilidade e especificidade na detecção precoce da nefropatia diabética,

refletido com uma precisão mais fidedigna na previsão da progressão da doença renal total.

Por fim, abordagens atualizadas devem ser promissoras para o tratamento da doença renal diabética, visto que é uma complicação de diabéticos crônicos de longa data. Ainda que haja grandes necessidades de estudos a serem desenvolvidos para abordar terapias inovadoras e estratégias promissoras, os médicos e a equipe multidisciplinar que atendem e acompanham tais pacientes sejam conduzidos para tratamentos individualizados e conclusivos para a doença renal diabética.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIRTON G, ROCHA AM, VASQUES ACJ, RIBEIRO ALCP, VIANNA AGD, BAUER AC, et al. Diretrizes - Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. 2018. 11-77 p.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. 2014;37(Suppl. 1):S81-90.
- BASTOS MG; BREGMAN R; KIRSZTAJN GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010.
- BOAVIDA MJ; BAPTISTA C; OLIVEIRA SH; SANTOS JR; RAIMUNDO L; BASTOS M, et al. **Prevenção e Avaliação da Nefropatia Diabética**. Norma da DGS. 2011;1-7.
- COSTA AF; FLOR LS; CAMPOS MR; OLIVEIRA AF; COSTA MFS; SILVA RS, et al. Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cad Saúde Pública**, 2017; 33:e00197915.
- CURRIE G; DELLES C. Urinary Proteomics for Diagnosis and Monitoring of Diabetic Nephropathy. *Curr Diab Rep*. 2016;16(11).
- DIAS JPF. **Biomarcadores precoces na Nefropatia Diabética Do presente para o futuro**. ARTIGO DE REVISÃO. ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal. Unidade Curricular de Endocrinologia – FMUC. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo – CHUC.47p, 2019.

FASELIS C, *et al.* (2020). Complicações microvasculares do diabetes mellitus tipo 2. **Ingenta Connect**, 18 (2), 117-124.

FIGUEIREDO B. **Complicações crônicas decorrentes do Diabetes mellitus:** uma revisão narrativa de literatura - Chronic complications arising from Diabetes mellitus: a narrative literature review Complicaciones crónicas derivadas de la Diabetes mellitus: una revisión narrativa de la literatura. Recebido: 14/10/2021 | Revisado: 23/10/2021 | Aceito: 24/10/2021 | Publicado: 27/10/2021.

FIGUEIREDO DM; RABELO FLA. Diabetes Insipidus: principais aspectos e análise comparativa com diabetes mellitus. Semina: **Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 30, n. 2, p.155-162, 2009.

FRANCO RJS. Hipertensão secundária à nefropatia: diagnóstico e tratamento. **Ver Bras Hipertens**, São Paulo, v.9, n.2, p.141-147, jun. 2002.

GANDRA A. **Diabéticos podem chegar a 784 milhões no mundo em 2045, estima - Federação Internacional de Diabetes (IDF)**. Dados são de Atlas da Federação Internacional do Diabetes. Repórter da Agência Brasil - Rio de Janeiro. Publicado em 08/11/2021.

<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-11/diabeticos-podem-chegar-784-milhoes-no-mundo-em-2045-estima-idf>. Acessado em: 10/08/2022.

GROSS JL. Microalbuminúria e a síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, n2, v. 47, abril 2003.

GUYTON AC; HALL JE. Tratado de Fisiologia Médica. [S. l.]: Elsevier, 2017.

HANG X, *et al.* (2019). Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. **International Journal of Molecular Sciences**, 20 (128), 1-11.

JHA JC; JANDELEIT-DAHM KAM; COOPER ME. New insights into the use of biomarkers of diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(3):318-26.

KATSIKI N, *et al.* (2019). Obesidade, síndrome metabólica e o risco de complicações microvasculares em pacientes com diabetes mellitus. **Ingenta Connect**, 25 (18), 2051-2059.

KEANE WF; LYLE PA. Recent advances in management of type 2 diabetes and nephropathy: Lessons from the RENAAL study. **Am J kidney Dis.**, 2003;41(suppl 1), S22-S25.

LIM AKH. Diabetic nephropathy: complications and treatment. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, 2014;7 361–38.

MENDES TB; DIEHL LA. **Clínica Médica: Endocrinologia**. [S. l.]: Medcel, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diabetes: o que é, tipos, sintomas e tratamento. [S. l.], 2019. Disponível em: <<https://saude.gov.br/component/content/article/746-saude-de-a-az/44609-diabetes-tipos-causas-sintomas-tratamento-e-prevencao>>. Acesso em: 22 jul. 2022.

MORAES et al. **A importância da manutenção glicêmica e proteica em pacientes acometidos com nefropatia diabética para prevenção da retinopatia**. Ensaios e Ciência, Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde. Vol. 16, nº. 3, ano 2012.

NEVES RG; DURO SMS; MUÑIZ J; CASTRO TRP; FACCHINI CA; TOMASI E. **Estrutura das unidades básicas de saúde para atenção às pessoas com diabetes**: Ciclos I e II do Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade. Cad Saúde Pública 2018; 34:e00072317.

NUNES; MENEGUETTI. Os novos tratamentos da nefropatia diabética: uma revisão bibliográfica. **Revista de Medicina de Família e Saúde Mental**. Vol1, no2, ano 2019.

PIMAZONI-NETTO A; RODBARD D; ZANELLA MT. Diabetes Education and Control Group. Rapid improvement of glycemic control in type 2 diabetes using weekly intensive multifactorial interventions: structured glucose monitoring, patient education, and adjustment of therapy-a randomized controlled trial. **Diabetes Technol Ther** 2011; 13:997-1004.

PORTO JR; GOMES KB; FERNANDES AP; DOMINGUETI CP. Evaluation of Renal Function in Chronic Kidney Disease. **Rev Bras Análises Clínicas**. 2017;49(1):26-35.

PRABHAKAR S, *et al.* (2007). A nefropatia diabética está associada ao estresse oxidativo e à diminuição da produção de óxido nítrico renal. **J Am Soc Nephrol.**, 18 (5), 2945–2952.

PRASAD, S., *et al.* (2014). Diabetes mellitus and blood-brain barrier dysfunction: an overview. **Aust J Pharm**, 2 (125), 125-131.

RODAKI M; TELES M; GABBAY M; MONTENEGRO R; BERTOLUCI M. **Classificação do diabetes**. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-1, ISBN: 978-65-5941-622-6. Acessado em: 10/09/2022.

SALLUM AA; ÁVALOS BLA; DAL MASO RCG. Insuficiência renal crônica secundária à diabetes mellitus: um relato de caso. **Revista Higei@**. Vol 2. Número 3. UNIMES. 2018. Disponível em: <http://periodicos.unimesvirtual.com.br/index.php/higeia/index>. Acessado em: 10/09/2022.

SOUZA RAP. **Qualidade de vida relacionada à saúde, controle glicêmico e seus determinantes em pacientes com diabetes mellitus tipo 2**. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, p. 10-76, 2008.

SRIVASTAVA BK (2005). A hipertensão desempenha um papel na retinopatia diabética? **J Assoc Physicians India**, 53 (6), 803–8.

THOMSON SC, et al. (2012). Efeitos agudos e crônicos do bloqueio de SGLT2 na função glomerular e tubular no rato diabético precoce. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.**, 302 (8), 75–83.

TZIOMALOS K; ATHYROS VG. Diabetic nephropathy: New risk factors and improvements in diagnosis. **Rev Diabet Stud**. 2015;12(1–2):110-8.

WADA J; MAKINO H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. **Clin Sci**. 2013;124(3):139-52.

ZHOU B; ZOU H; XU G. Clinical Utility of Serum Cystatin C in Predicting Diabetic Nephropathy Among Patients with Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis. **Kidney Blood Press Res**. 2018;43(1):296-296.

ZOUNGAS S, et al. (2014). Impacto da idade, idade no diagnóstico e duração do diabetes no risco de complicações macrovasculares e microvasculares e morte no diabetes tipo 2. **Diabetologia**, 57 (8), 2465–2574.