

Doença renal do diabetes

INTRODUÇÃO

A doença renal do diabetes (DRD), tradicionalmente denominada de nefropatia diabética (ND), é uma complicação crônica do diabetes *mellitus* (DM) que acomete cerca de 35% dos pacientes. Em 1/4 dos pacientes a anormalidade observada é o aumento da excreção urinária de albumina (EUA) e em aproximadamente 1/5 observa-se a redução isolada da taxa de filtração glomerular (TFG).^{1,2} Em estudos realizados no sul do Brasil, verificou-se que cerca de 37% dos pacientes com DM tipo 2 (DM2)³ e 34% dos pacientes com DM tipo 1 (DM1)⁴ apresentam aumento da EUA. A taxa de complicações crônicas relacionadas ao DM diminuiu drasticamente nas últimas duas décadas, tendo ocorrido uma redução aproximada de 28% na DRD, em sua fase mais avançada (doença renal terminal). Entretanto, ainda é muito grande o número de pacientes afetados pela DRD, pois a incidência de DM continua aumentando.⁵ Por este motivo, a DRD continua sendo a principal causa de doença renal crônica em pacientes ingressando em programas de diálise,⁶ inclusive no Brasil.^{7,8}

A DRD está associada ao aumento de mortalidade,⁹⁻¹³ principalmente relacionada à doença cardiovascular.^{9,12} O aumento da EUA é importante fator de risco para eventos coronarianos,^{14,15} e para o desenvolvimento e progressão da DRD.^{12,13} Este risco foi originalmente demonstrado na década de 1980.¹⁶⁻¹⁸

Com base nos valores crescentes de EUA, a DRD foi historicamente classificada em três fases: normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria.¹⁹ Entretanto, a progressão destes estágios não é inexorável, podendo ocorrer regressão da microalbuminúria em cerca de 30% dos pacientes¹² em geral associada a intervenções terapêuticas.²⁰ Os pontos de corte para classificação dos valores de EUA (macro e microalbuminúria) são relativamente arbitrários, já que foram originalmente determinados a partir de cortes com número limitado de pacientes com DM1.¹⁶⁻¹⁸ É mais provável que exista um contínuo de risco para os desfechos relacionados ao aumento da EUA. De fato, pacientes com DM2 e valores normais “elevados” de EUA têm um maior risco de eventos cardiovasculares, renais e de mortalidade.²¹ Na DRD, além da possibilidade da ocorrência de TFG reduzida com EUA normal,^{2,22-24} recentemente foi demonstrado que em pacientes com DM1 em até 60% pode ocorrer a perda precoce e acentuada da TFG (> 3,5 mL/min/ano) antes do aparecimento da microalbuminúria. São estes os pacientes que vão progredir para a fase final da DRD.²⁵ Entretanto, apesar dos questionamentos acerca da importância do valor do aumento da EUA como um marcador da DRD, em recente revisão de ensaios clínicos randomizados (ECRs), de metanálises e de grandes estudos observacionais, o papel da microalbuminúria como fator de risco para eventos cardiovasculares e progres-

são de DRD foi confirmado.²⁶ Neste contexto, é importante salientar que a EUA e a TFG são preditores independentes de doença cardiovascular e de mortalidade no paciente com DM2.^{27,28}

A Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association – ADA) recomenda para avaliação da DRD a estimativa da TFG e a medida da EUA.¹⁰ Ainda, recentemente, a albuminúria passou a ser classificada apenas como EUA normal ou EUA aumentada, embora os termos microalbuminúria e macroalbuminúria sejam ainda amplamente utilizados.

DIAGNÓSTICO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES

O rastreamento da DRD deve ser iniciado logo ao diagnóstico do DM nos pacientes com DM2 e após cinco anos do início no DM1. No entanto, pacientes com DM1 que se encontrem na puberdade ou com DM persistentemente descompensado devem ser rastreados independentemente destas indicações. O rastreamento deve ser anual e deve basear-se na medida da albuminúria e na estimativa da TFG.¹⁰

O rastreamento deve iniciar preferencialmente pela medida de albumina em amostra isolada de urina (primeira da manhã²⁹ ou casual^{10,19}) em função da acurácia diagnóstica e facilidade desse tipo de coleta.^{10,29-33} Pode ser medido o índice albumina-creatinina^{10,29,32} ou apenas a concentração

de albumina.^{13,29,31} A vantagem da utilização da concentração da albumina é um menor custo sem perda de acurácia diagnóstica quando comparada com o índice.³¹ Além disso, demonstramos em um estudo de coorte com seis anos de seguimento que a concentração de albumina em amostra casual é preditiva de eventos cardiovasculares, DRD e mortalidade em geral.¹³ Recente metanálise (14 estudos, 2.708 pacientes) comprovou a acurácia diagnóstica da medida da concentração isolada de albumina em amostra de urina, não havendo diferença em relação ao índice albumina: creatinina.³⁴ Deve ser lembrado que em pacientes com EUA marcadamente elevada (macroalbuminúria, EUA > 300 mg/g) e diminuição da TFG, o índice albumina-creatinina parece ser mais acurado do que a medida isolada de concentração urinária de albumina.³⁵

Todo teste de albuminúria anormal deve ser confirmado em duas de três amostras coletadas em um intervalo de três a seis meses, devido à variabilidade diária da EUA.^{10,29,33} Fatores como exercício durante o período de coleta de urina, febre, insuficiência cardíaca, hiperglicemia grave e hipertensão arterial não controlada podem elevar os valores de EUA.³⁶ Embora seja sugerido que a presença de infecção urinária possa interferir nos valores de EUA, recentemente foi demonstrado que a presença de bacteriúria não interfere de forma apreciável nas medidas de albuminúria, não sendo necessário, como rotina, realizar urocultura concomitante à EUA.³⁷ achado confirmado em recente metanálise que incluiu 305 estudos observacionais conduzidos em 1.552 pacientes com DM.³⁸

A medida de albuminúria deve ser realizada por um método acurado e padronizado.³⁹ O Quadro 1 descreve os pontos de corte diagnósticos atualmente adotados para o diagnóstico de DRD com base em valores de albuminúria.

QUADRO 1 Valores de albuminúria utilizados para o diagnóstico de doença renal do diabetes

Amostra casual de urina Concentração de albumina ¹³	≥ 14 mg/ℓ
Amostra casual de urina Índice albumina-creatinina ¹⁰	≥ 30 mg/g
Amostra de urina de 24 h ¹⁹	≥ 30 mg

Na impossibilidade de realizar-se a medida da EUA, a medida de proteínas totais pode ser também utilizada. Os pontos de corte adotados, proteinúria em amostra ≥ 430 mg/ℓ ou em urina de 24 horas > 500 mg¹⁹ correspondem a valores muito elevados de EUA (macroalbuminúria). Também a presença de proteínas no exame qualitativo de urina sugere a presença de EUA elevada, pois em geral sua presença corresponde a um valor de proteínas totais na urina > 500 mg/24 horas.¹⁹

A estimativa da TFG com equações deve ser realizada de rotina junto a medida da albuminúria.¹⁰ A concentração sérica da creatinina não deve ser usada como índice isolado de avaliação de função renal, já que sofre influência de vários fatores extra-renais como a variação da massa muscular e de alguns medicamentos.⁴⁰ A equação de Cockcroft-Gault [(140-idade) x peso/(72 x creatinina) x 0,85 (se mulher)], apesar de amplamente utilizada para estimar a TFG, é pouco acurada.^{41,42} Na prática clínica atual, a TFG deve ser estimada por meio de equações que empregam a creatinina sérica e que são ajustadas para idade, gênero e etnia. Deve ser empregado preferencialmente um método de medida de creatinina sérica calibrado, isto é, equiparado pelo fabricante do ensaio a um método de referência internacional reconhecido pelo NIST (National Institute of Standards and Technology). O laboratório de análises clínicas que realiza o exame dispõe dessa informação. Uma das equações mais utilizadas para estimar a TFG é a do estudo MDRD (Modification of Diet in Renal Disease),⁴³

sendo que esta fórmula foi posteriormente adaptada para o uso com valores de creatinina sérica calibrados. A equação CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)⁴⁴ foi desenvolvida posteriormente, no ano de 2009, e parece ter melhor acurácia do que as anteriores. Entretanto, sua acurácia parece ser menor em pacientes com DM quando comparada com seu uso em indivíduos sem DM, com tendência a subestimar a TFG dentro da faixa da normalidade.^{45,46} Calculadoras facilmente utilizáveis e que empregam essas equações para determinar a TFG estão disponíveis *online*: <www.kidney.org>. Os laboratórios deverão calcular a TFG estimada com a equação CKD-EPI ou MDRD e reportá-la sempre no laudo toda a vez que é solicitada dosagem de creatinina sérica.⁴⁷ No entanto, um levantamento regional no sul do Brasil demonstrou que esta orientação é seguida por apenas 10% dos laboratórios comerciais.⁴⁸

O Quadro 2 descreve os estágios da DRD com base nos níveis de TFG e EUA. Essas informações permitem diferentes combinações considerando a TFG e o valor da albuminúria, o que pode ter implicações clínicas relevantes no manejo dos pacientes. Por fim, lembrar que frequentemente pacientes com DM apresentam a DRD com aumento de EUA e TFG normal.

A cistatina C sérica é, assim como a creatinina sérica, um marcador endógeno da TFG. Alguns estudos têm demonstrado que em pacientes com DM a cistatina seria um melhor preditor de doença renal avançada e de morta-

QUADRO 2 Doença renal do diabetes: estágios de classificação da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular e excreção urinária de albumina

ESTÁGIOS	DESCRIÇÃO	TAXA DE FILTRAÇÃO
		GLOMERULAR
1	TFG normal ou elevada*	≥ 90 mL/min
2	TFG levemente reduzida*	60–89 mL/min
3A	Moderada redução da TFG	45–59 mL/min
3B	Redução marcada da TFG	30–44 mL/min
4	Redução grave da TFG	15–29 mL/min
5	Insuficiência renal	< 15 mL/min

* EUA elevada; Adaptado de: Levey et al.⁵⁰

TFG: taxa de filtração glomerular; EUA: excreção urinária de albumina.

lidade quando comparada à creatinina sérica.⁵¹ Segundo as últimas diretrizes de nefrologia, a cistatina C deve ser solicitada quando a TFG estimada com a equação CKD-EPI estiver entre 45 e 60 mL/min, especialmente se não houver outras evidências de doença renal.⁴⁷ Ainda, recentemente, tem sido sugerido para avaliar a TFG o uso de equações combinadas que incluam a cistatina e a creatinina séricas.⁵²

Além da presença de EUA elevada como expressão de lesão glomerular na DRD, outros marcadores glomerulares têm sido avaliados, tais como a excreção urinária de transferrina, ceruloplasmina, adiponectina, laminina e proteínas podocitárias. No entanto, nenhum desses marcadores mostrou-se superior em relação à albuminúria até o momento.⁵³ Além disto, os túbulos e o interstício renal também parecem possuir um papel na patogênese da DRD. O acometimento tubular poderia inclusive preceder o envolvimento glomerular, pois várias

proteínas e enzimas tubulares são detectáveis antes da elevação da EUA e da queda da TFG: NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), NAG (N-acetyl glucosaminidase), KIM-1 (kidney injury molecule 1), α 1- e β 2-microglobulinas, L-FABP (fatty acid binding protein) e RBP4 (retinol binding protein 4). Estudos mais robustos são ainda necessários para definir o verdadeiro papel desses biomarcadores na detecção precoce da DRD.⁵¹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DOENÇA RENAL DO DIABETES

A presença de aumento de EUA ou a redução da TFG em pacientes com DM pode ser causada por outra doença renal não relacionada ao DM. O paciente deve ser submetido à avaliação adicional nas seguintes situações: início da proteinúria em pacientes com duração do DM inferior a cinco anos, em especial no DM1;⁵⁴ início da proteinúria abrupto

e rapidamente progressivo, não compatível com o curso clínico da DRD;¹⁹ presença de alterações no sedimento urinário, como cilindros hemáticos, leucocitários e acantócitos,⁵⁵ presença de manifestações clínicas de outra doença sistêmica³² e ausência de retinopatia e neuropatia em pacientes com DM1, visto que nesses pacientes a retinopatia diabética precede o surgimento de DRD.⁵⁵ Nos pacientes com DM2, a ausência de retinopatia e neuropatia não excluem a presença de DRD, pois apenas 57% dos pacientes com DM2 proteinúricos, com diagnóstico de ND confirmado por biópsia, são portadores de retinopatia diabética.⁵⁵ Entretanto, uma recente metanálise que incluiu mais de 2.000 pacientes com DM2, todos com comprovação de DRD por biópsia e a maioria com indicação de biópsia por suspeita de outra possível causa de nefropatia, comprovou que a retinopatia diabética é útil no diagnóstico da DRD. Os valores preditivos positivo e negativo da retinopatia foram

QUADRO 3 Estratégias do tratamento em pacientes com doença renal do diabetes

INTERVENÇÃO	DESCRIÇÃO
Fármacos que atuam no SRAA	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores da enzima conversora da angiotensina • Bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II • Antagonistas dos receptores da aldosterona • Inibidores diretos da renina
Restrição proteica	<ul style="list-style-type: none"> • Restrição moderada de proteínas: <1,0 g/kg peso/dia na presença de progressão da DRD e redução da TFG
Controle pressórico	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de diuréticos (furosemida se TFG < 30 ml/min), antagonistas do cálcio e/ou β-bloqueadores e/ou vasodilatadores • Alvo: pressão arterial \leq 140/80 mmHg ou \leq 130/80 mmHg – situações especiais: jovem, risco elevado de AVC
Controle glicêmico	<ul style="list-style-type: none"> • Alvo: HbA1c < 7% • Individualizar de acordo com a presença de comorbidades
Controle de lipídeos	<p>Alvo LDL (paciente não dialítico):</p> <p>Presença de DCV estabelecida ou LDL > 190 mg/dℓ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - redução de 50% do LDL basal ou LDL < 70 mg/dℓ <p>LDL basal >100 mg/dℓ (40 a 75 anos idade):</p> <ul style="list-style-type: none"> - redução de LDL basal em pelo menos 30% ou < 100 mg/dℓ <p>Alvo Triglicérides: < 150 mg/dℓ</p> <p>Alvo HDL: > 40 mg/dℓ para homens e > 50 mg/dℓ para mulheres</p>

Adaptado^{10,11,19,59}; AVC: acidente vascular cerebral; DCV: doença cardiovascular;

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TFG: taxa de filtração glomerular.

de 72 e 69%, respectivamente, tendo a forma proliferativa de retinopatia diabética 98% de especificidade para o diagnóstico da DRD.⁵⁶ A diminuição rápida e acentuada da TFG (> 30%) após o início de terapia com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina (BRA) sugere a presença de estenose da artéria renal,³² devendo esta possibilidade ser avaliada.

TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES

Tradicionalmente, os objetivos do tratamento da DRD incluem reduzir a EUA, sendo alvos a obtenção de valores normais de EUA (normoalbuminúria), evitar o aumento progressivo da EUA e desacelerar o declínio da TFG, além de prevenir a ocorrência de eventos cardio-

vasculares. A medida da EUA vem sendo usada como um desfecho substituto para desfechos mais duros, como a insuficiência renal e/ou morte, embora existam controvérsias sobre esta utilização da EUA.^{57,58} As principais estratégias de tratamento da DRD, não incluindo tratamento de substituição renal (diálise e transplante), estão descritas no Quadro 3.

CONTROLE GLICÊMICO INTENSIFICADO

O papel do controle glicêmico intensificado sobre a progressão da DRD, de microalbuminúria para macroalbuminúria e sobre o declínio da TFG nos pacientes com valores de EUA marcadamente elevados (macroalbuminúrios) não está completamente esclarecido.⁶⁰⁻⁶³

Em pacientes com DM2 recém-diagnosticado, o estudo UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁶⁴ não observou benefício em desfechos renais quando o tratamento intensivo da hiperglicemia foi comparado ao tratamento convencional (HbA1c 7,0% vs. 7,9%). Entretanto, quando os desfechos microvasculares foram analisados em conjunto, houve redução de risco em 25% com o tratamento intensificado. Outros ECRs (ACCORD, ADVANCE, VADT) não demonstraram ter um benefício inequívoco do controle intensivo na doença renal relacionada ao DM. Diferentemente do UKPDS, esses estudos incluíram pacientes com doença cardiovascular prévia ou presença de fatores de risco cardiovasculares. No estudo ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)⁶⁵ a incidência de macroalbuminúria foi reduzida em 29% no grupo sob tratamento intensivo quando comparado ao tratamento convencional (HbA1c 7,2% vs. 7,6%), embora não tenha havido proteção em relação à queda da TFG ou incidência de doença renal terminal. O mesmo foi observado no estudo ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation),⁶⁶ no qual o grupo tratado intensivamente (HbA1c 6,5% vs. 7,3%) teve redução na incidência de macroalbuminúria (2,9% vs. 4,1% no grupo controle), também sem efeito na TFG. Já no

VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)⁶⁷ o tratamento intensificado (HbA1c 6,9% vs. 8,4%) não preveniu a progressão de microalbuminúria para macroalbuminúria, embora os valores de albuminúria tenham sido menores ao final do estudo no grupo sob tratamento intensificado. Analisados em conjunto, os resultados desses estudos sugerem que a obtenção de valores de HbA1c <7% tem um pequeno efeito no retardo da progressão da albuminúria em pacientes com DM2, entretanto sem evidência de proteção sobre a redução de TFG ou progressão para insuficiência renal. Embora os resultados desses estudos⁶¹⁻⁶³ sejam aparentemente contraditórios em relação aos do UKPDS,⁶⁰ deve-se levar em conta que os pacientes incluídos apresentavam uma duração média conhecida do DM de 8 a 11 anos, evidências de doença cardiovascular e/ou associação com fatores de risco cardiovascular, indicando, portanto, estágios já avançados da evolução do DM. Ainda, neste contexto, deve ser lembrado que em recente metanálise de ECR foi demonstrado que um controle glicêmico estrito em pacientes com DM2 não reduz a mortalidade geral e não foi possível demonstrar uma redução superior a 10% na mortalidade e em eventos cardiovasculares ou em complicações microvasculares, incluindo a DRD. Contudo, um controle glicêmico intensificado aumenta em 30% o risco de hipoglicemia grave.⁶⁸

Um único ECR conduzido em 160 pacientes com DM2 microalbuminúricos e com seguimento de 7,8 anos demonstrou um efeito benéfico do controle glicêmico intensificado (HbA1c 7,9% vs. 9%) sobre a perda de função renal avaliada por meio da TFG, além da redução da albuminúria. Entretanto, neste estudo, um efeito independente de um melhor controle glicêmico não

foi demonstrado, pois os pacientes do grupo tratamento intensificado estavam sob intervenção múltipla: controle glicêmico intensificado, uso de IECA, aspirina e hipolipemiantes.⁶³

Em pacientes com DM1, o estudo DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)⁶¹ não observou redução na progressão para macroalbuminúria nos pacientes que eram microalbuminúricos no início do estudo. Todavia, esse estudo não tinha poder suficiente para demonstrar esse benefício, já que somente 73 pacientes eram inicialmente microalbuminúricos. Portanto, não existia até então evidência em pacientes com DM1 de que o controle glicêmico intensificado tivesse benefício na progressão da DRD. Entretanto, recentemente, um estudo observacional prospectivo acompanhou 349 pacientes com DM1 e proteinúria (DRD estágios 1-3) por até 15 anos. O grupo que melhorou o controle glicêmico durante o período de observação apresentou menor queda da TGF e menor prevalência de doença renal terminal (29%) quando comparado com os pacientes que mantiveram um mau controle glicêmico (42%). A diminuição da HbA1c em 1 ponto foi associada com uma proteção de 24% para evolução de doença renal terminal (HR 0,76; IC 95% 0,63 – 0,91; P = 0,003).⁶⁹

É ainda possível que os valores extremos de EUA estejam associados a desfechos negativos na DRD. Em estudo que avaliou 23.296 pacientes com DM e TFG < 60 mL/min, valores de HbA1c > 9% e < 6,5% foram associados a uma maior mortalidade.⁷⁰ Essa curva em “U” da mortalidade associada a HbA1c foi recentemente também demonstrada em 9.000 pacientes com DM em hemodiálise para valores de HbA1c < 7,0% e > 7,9%.⁷¹

Em relação aos fármacos orais utilizados para tratamento da hiperglicemia, o grau de função renal deve ser considerado na escolha do agente.

Pacientes com TFG <30 mL/min têm absoluta contraindicação para o uso da metformina. Valores de TFG 30-59 mL/min devem alertar sobre a presença de outros fatores de risco para acidose láctica antes da prescrição ou da continuidade do uso da metformina.⁷² Entretanto, essa contraindicação tem sido bastante discutida devido à escassa evidência de que o uso da metformina realmente esteja associado a risco aumentado de acidose láctica em pacientes com doença renal.⁷³ Já as sulfonilureias e seus metabólitos, com exceção da gliclazida e glipizida, não devem ser utilizadas, ou utilizadas com muita cautela, em pacientes com perda significativa de função renal.⁷⁴ A acarbose, um inibidor da α -glicosidase intestinal, pode ser utilizada até valores de TFG >30 mL/min (creatinina sérica até 2 mg/dL),⁷⁵ pois em estágios mais avançados existe a preocupação de que seus metabólitos se acumulem, levando ao dano hepático. As glitazonas, sendo atualmente a pioglitazona o representante disponível desta classe no mercado, podem ser alternativas no tratamento desses pacientes, pelo baixo risco de hipoglicemia e por não necessitar de ajuste de dose na doença renal e serem seguras do ponto de vista cardiovascular.⁷⁶ Entretanto, potenciais efeitos colaterais devem ser levados em conta, tais como anemia, retenção hídrica, ganho de peso, aumento de risco de fraturas, insuficiência cardíaca. Entre os inibidores da DPP-4, (vildagliptina, sitagliptina, linagliptina e saxagliptina) apenas a linagliptina não requer ajuste na presença de perda de função renal. Para os demais representantes são recomendados ajustes de acordo com os estágios de DRC.^{77,78} Atualmente, no Brasil, a exenatida e a liraglutida, fármacos anti-hiperglicêmicos de uso subcutâneo, são os representantes dos análogos do GLP-1. Estes medicamentos estão indicados para

uso em pacientes com valores de TFG de >30 mL/min.⁷⁹ Já os análogos do GLP-1 de longa duração (uso semanal) como a albiglutida, poderiam ser utilizados nos diferentes estágios da DRD.⁸⁰ Um grupo de pesquisadores independentes sugeriu um risco aumentado de pancreatite e tumor de pâncreas neuroendócrino maligno em pacientes com DM2 tratados com agonistas GLP-1, análogos do GLP-1 e inibidores da DPP-4.⁸¹ Recentemente, entretanto, as agências de saúde europeia (EMA; European Medicines Agency) e americana (FDA) realizaram uma avaliação dos dados de pós-comercialização e concluíram que não existem evidências que confirmem possível associação causal destes fármacos com pancreatite e neoplasia pancreática.⁸² Portanto, não há, atualmente, nenhuma alteração nas recomendações sobre o uso desses medicamentos e os profissionais de saúde devem continuar a prescrevê-los de acordo com a indicação clínica.

Outra classe de medicamentos anti-hiperglicêmicos de uso oral são os inibidores do co-transporte tubular renal de sódio-glicose (inibidores do SGLT2) como a dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina, estes dois últimos recentemente disponíveis. Atuam inibindo a reabsorção tubular proximal de glicose e sódio, por mecanismo independente de insulina, promovendo um aumento de glicosúria com melhora do controle glicêmico, perda de peso e redução da pressão arterial. No entanto, ocorre um aumento de infecções urogenitais por fungos. Estes medicamentos dependem da habilidade renal de filtrar glicose e não devem portanto ser utilizados em pacientes com TFG < 30 mL/min.⁸³

Em fases mais avançadas da DRD, a produção de insulina endógena é reduzida e, em geral, os pacientes com DM2 necessitam usar insulina para melhorar o controle glicêmico.

CONTROLE INTENSIFICADO DA PRESSÃO ARTERIAL E BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), independentemente do agente utilizado, apresenta efeito benéfico sobre a progressão da DRD.⁸⁴ Os fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina (SRAA), por meio de seu efeito renoprotetor específico, independentemente da redução da pressão arterial (PA), diminuem a EUA e a progressão da macroalbuminúria para estágios mais avançados de DRD,^{85,86} assim como a progressão da microalbuminúria para macroalbuminúria.⁸⁷⁻⁸⁹ Em pacientes com DM2, dois grandes ECRs avaliaram o efeito protetor do tratamento intensificado da HAS em pacientes com macroalbuminúria. Ambos incluíram pacientes com aumento de creatinina ou redução de TFG e avaliaram os efeitos dos BRA. No estudo RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan),⁹⁰ 1.513 pacientes foram randomizados para 50 mg ou 100 mg de losartana ou placebo. Os pacientes do grupo losartana apresentaram uma redução de 35% na EUA, de 25% no risco de duplicação da creatinina sérica e de 28% na incidência de insuficiência renal terminal. Apesar de a PA ter sido menor no grupo intervenção no primeiro ano de seguimento (146/78 vs. 150/80 mmHg), não houve diferença no segundo ano e ao final do estudo. Com base neste último achado, os autores sugerem que o benefício na redução de eventos ocorreu devido ao uso específico da losartana mais do que à redução da PA. O estudo IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial)⁹¹ confirmou alguns desses achados e avaliou o efeito específico da classe de medicamentos em uso. Este ECR com 1.715 pacientes foi composto por três braços: placebo, anlodipina 10 mg e irbesartana 300 mg. A PA foi menor nos grupos

anlodipina (141/77 mmHg) e irbesartana (140/77 mmHg) em comparação ao grupo controle (144/80 mmHg) e sem diferença de PA entre os dois fármacos anti-hipertensivos. Entretanto, somente no grupo irbesartana foi demonstrada redução de 33% no risco de duplicação da creatinina sérica. Em ambos os estudos não foi observada redução no risco de morte.

Em pacientes com DM1 o efeito protetor do tratamento intensificado da HAS em pacientes com macroalbuminúria foi inicialmente sugerido em ensaios clínicos não randomizados e que incluíram um número pequeno de pacientes (11 a 18 pacientes) há mais de 20 anos.^{85,92} Nestes estudos a redução da PA foi efetiva em reduzir a EUA e a queda da TFG. O efeito benéfico da redução da PA sobre EUA foi confirmado em um ECR com 129 pacientes com DM1 e macroalbuminúria, todos em uso de IECA, no qual o grupo com tratamento intensificado da PA (alvo de PA média < 92 mmHg) apresentou menor EUA (535 vs. 1.723 mg/24 horas) em relação ao grupo com tratamento convencional (alvo de PA média de 100 mmHg-107 mmHg).⁸⁵ No entanto, a queda da TFG foi semelhante nos dois grupos. Recentemente, uma metanálise⁹³ demonstrou que o bloqueio do SRAA, com IECA ou BRA, reduziu a albuminúria em pacientes microalbuminúricos, mas não em pacientes normoalbuminúricos com DM1 e não modificou a mortalidade e a TFG.

O efeito da redução da PA também foi estudado em estágios mais precoces de DRD em pacientes com DM2. ECR demonstraram que os IECA⁸⁸ e BRA⁸⁹ reduzem em cerca de três vezes a incidência de macroalbuminúria. O estudo MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes-Heart Outcomes Prevention Evaluation)⁸⁸ envolvendo pacientes com DM2, cerca de 55% deles portadores de HAS, demonstrou

benefício na prevenção da macroalbuminúria e de eventos cardiovasculares. No estudo IRMA-2 (Irbesartan in Microalbuminuria, Type 2 Diabetic Nephropathy trial)⁸⁹ 590 pacientes com DM2, HAS e microalbuminúria foram randomizados para placebo ou irbesartana (150 mg e 300 mg). Os valores de PA foram menores nos grupos de irbesartana combinados (irbesartana 150 mg: 143/83 mmHg e irbesartana 300 mg: 141/83 mmHg) do que no grupo placebo (144/83 mmHg). Após ajuste para valores de EUA basal e de PA durante o estudo, no grupo irbesartana 300 mg foi demonstrada uma redução de 44% no risco de progressão para macroalbuminúria, sem efeito na queda da TFG. Uma recente metanálise confirmou os efeitos benéficos dos BRA e IECA em pacientes com DM2, em fases precoces da DRD.⁹⁴ Foi demonstrado um menor risco de duplicar a creatinina sérica e de desenvolver macroalbuminúria. Outra recente metanálise⁹³ demonstrou que o bloqueio do SRAA, independentemente do medicamento utilizado, reduziu a albuminúria de pacientes com DM2 normoalbuminúricos e microalbuminúricos, porém não modificou a mortalidade e a TFG.

O efeito benéfico dos fármacos bloqueadores do SRAA sobre a DRD é independente da redução da PA. De fato, uma metanálise que incluiu 12 ECR com 698 pacientes com DM1 microalbuminúricos, porém normotensos, demonstrou uma redução de 62% na incidência de macroalbuminúria em comparação com placebo.⁸⁷ Outra metanálise publicada posteriormente, cujo objetivo foi avaliar os efeitos de IECA e BRA sobre a DRD, e que incluiu 10.598 pacientes com DM1 e DM2, confirmou que estes medicamentos reduzem o risco de insuficiência renal terminal e de duplicação da creatinina sérica tanto em pacientes com microalbu-

minúria como com macroalbuminúria, embora estes agentes não tenham sido capazes de reduzir a mortalidade.^{57,93} O efeito de diferentes classes de anti-hipertensivos (IECA, BRA, bloqueadores de canal de cálcio, beta-bloqueadores e a combinação de IECA+diurético tiazídico) foi avaliado em uma metanálise em rede (*network meta-analysis*),⁹⁵ cuja técnica estatística permite que todas as classes sejam comparadas entre si, mesmo quando não existem ECR com determinada comparação. Não foram encontradas diferenças de mortalidade total ou de evolução para doença renal terminal. Somente o IECA usado isoladamente foi associado à menor risco de duplicação da creatinina sérica (ICr 95%: 0,58 ; 0,32–0,90).

Em conclusão, os fármacos que atuam no SRAA têm mais efeitos benéficos sobre a função renal de pacientes com DM do que outros anti-hipertensivos, em especial sobre a progressão para a macroalbuminúria e insuficiência renal terminal. Em relação à comparação do efeito renoprotetor dos BRA com os IECA, o estudo DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril)⁹⁶ mostrou efeitos equivalentes das duas classes de fármacos em pacientes com DM2, microalbuminúricos ou macroalbuminúricos. Atualmente, o uso de IECA ou BRA é recomendado para todos os pacientes com aumento da EUA (microalbuminúricos ou macroalbuminúricos), independentemente de valores de PA.¹⁰ É possível que os efeitos dos BRA sejam diferentes entre si. Recentemente, um estudo observacional canadense com quase 55.000 pacientes com DM em geral demonstrou que telmisartan e valsartan foram associados com um menor risco de internação hospitalar por eventos cardiovasculares quando comparados a outros fármacos desta classe (candesartan, irbesartan, losartan).⁹⁷ Um ECR⁹⁸ conduzido em 4.447

pacientes com DM2 normoalbuminúricos demonstrou que o olmesartan utilizado por 3,2 anos, apesar de retardar o aparecimento da microalbuminúria, foi associado à maior incidência de eventos cardiovasculares fatais, talvez relacionado à maior prevalência de doença coronariana no grupo intervenção. De fato, o efeito cardiovascular dos BRA não está completamente esclarecido.

Alguns aspectos devem ser observados em relação ao uso de bloqueadores do SRAA. O efeito antiproteinúrico dos BRA ocorre precocemente, já sete dias após o início do tratamento, persistindo estável posteriormente.⁹⁹ Esse efeito é independente da redução na PA e é dose-dependente. Após o início dos bloqueadores do SRAA pode ocorrer uma elevação da creatinina sérica de até 30% em relação aos valores iniciais.¹⁰⁰ Nessa situação, os IECA não devem ser suspensos, pois esse aumento é associado a uma preservação em longo prazo da função renal, incluindo pacientes com valores iniciais de creatinina sérica > 1,4 mg/dL.¹⁰⁰ Entretanto, elevações de creatinina sérica superiores a 30% devem levantar a suspeita de estenose de artéria renal. Ainda, a inibição do SRAA, especialmente com os IECA, pode aumentar os níveis de potássio sérico, principalmente na presença de insuficiência renal.¹⁰¹ Por essa razão, creatinina e potássio séricos devem ser avaliados mensalmente nos primeiros dois a três meses do início do uso de IECA ou BRA.

Finalmente, o uso combinado de IECA e BRA (duplo bloqueio do SRAA) poderia ser mais efetivo do que o uso isolado de cada medicamento. O resultado do efeito dessa associação sobre a albuminúria é controverso. O estudo ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial),⁵⁸ que incluiu 25.620 indivíduos, 6.982 destes com DM, todos com risco cardiovascular elevado, concluiu que

o uso simultâneo de BRA e IECA (telmisartana e ramipril) associou-se com piora de desfecho renal composto (diálise, transplante, duplicação da creatinina sérica e morte), embora tenha ocorrido redução da proteinúria. Estes dados põem em dúvida a utilização da proteinúria como um desfecho substituto à redução da função renal na DRD. No subgrupo com DM, não se observou aumento dos desfechos renais deletérios, entretanto também não se observou benefício do duplo bloqueio. A piora da função renal ocorreu principalmente por necessidade aguda de diálise, portanto, refletindo hipoperfusão renal prévia por doença vascular. Esta observação sugere que aqueles pacientes que têm doença vascular grave pioram da função renal com o duplo bloqueio do SRAA. Além disso, deve ser lembrado que o uso combinado de BRA e IECA associou-se também a uma maior frequência de parafeitos, como hipotensão postural, síncope e diarreia.⁵⁸ Estudo mais recente avaliou a combinação de losartana e lisinopril em comparação com losartana e placebo¹⁰² em pacientes com DM2 e EUA ≥ 300 mg/g creatinina. O duplo bloqueio não diminuiu o risco de DRC terminal, mas foi associado a maior risco de hipercalemia e insuficiência renal aguda. Assim, não se recomenda o uso de IECA em associação com BRA no tratamento da DRC do diabetes.

Entre os fármacos que atuam no SRAA, existem ainda os antagonistas dos receptores da aldosterona (espironolactona)¹⁰³ e inibidores diretos da renina (alisquireno), cujo uso associado com BRA,¹⁰⁴ pode levar à maior redução da albuminúria do que o uso isolado desses medicamentos em pacientes com DM. A associação de alisquireno com losartana aparentemente tem um efeito antiproteinúrico benéfico semelhante nos diversos estágios de doença renal, porém com mais hipercalemia quando a TFG é < 60 mL/mim.^{6,105} Uma revisão sistemática com

metanálise de ECR, envolvendo 4.814 participantes, avaliou a segurança do uso associado do alisquireno com bloqueadores do SRAA.¹⁰⁶ Demonstrou-se que o risco de hipercalemia foi maior com a associação com o alisquireno do que com monoterapia, seja com o próprio alisquireno, com IECA ou BRA. Recentemente, após 33 meses, foi interrompido um ECR que tinha por objetivo avaliar os efeitos cardiovasculares e renais resultantes da associação do alisquireno com BRA ou IECA em pacientes com DM2 e DRD e/ou doença cardiovascular. Embora a redução na EUA tenha sido maior no grupo do alisquireno, o estudo foi interrompido em razão de maior incidência de hipercalemia e hipotensão, além de maior risco de parada cardíaca nesses pacientes.¹⁰⁷ Em resumo, não existe até o momento qualquer indicação para o uso combinado de fármacos inibidores do SRAA visando à maior renoproteção em pacientes com DM e DRD.

A orientação atual da ADA é que o alvo da pressão arterial sejam valores $\leq 140/80$ mmHg e $\leq 130/80$ mmHg em situações especiais como o paciente jovem sem comorbidades ou quando o risco de acidente vascular cerebral é elevado.¹⁰ Um estudo de coorte com 18 anos de acompanhamento avaliou 881 pacientes com DM2 sem eventos cardiovasculares.¹⁰⁸ Neste estudo, os pacientes foram estratificados de acordo com os valores de pressão arterial e de proteinúria (> ou < 150 mg/L). Aqueles com proteinúria e PA sistólica < 130 mmHg apresentaram maior mortalidade cardiovascular e total do que os que tinham PA sistólica entre 130 mmHg e 160 mmHg. Estes dados sugerem que em pacientes com DM2 proteinúricos os valores pressóricos adotados devem levar em conta a prevenção da doença cardiovascular e provavelmente não serem mantidos abaixo de 130/80 mmHg.

Esses dados são reforçados pela observação de maior mortalidade em pacientes com DM2 e doença cardiovascular que mantêm valores de PA < 130/85 mmHg.¹⁰⁹ Recentemente foi publicada a recomendação do Joint 8 (Eighth Joint National Committee) para tratamento da HAS em adultos.¹¹⁰ O alvo de PA recomendado para pacientes com DM ou com DRC é de < 140/90 mmHg. No entanto, o alvos da ADA parecem ser mais adequados, tendo em vista os resultados do estudo HOT (Hypertension Optimal Treatment),¹¹¹ no qual o alvo de PA diastólica ~80 mmHg foi associado a menor risco de desfechos cardiovasculares do que o alvo de ~90 mmHg; e do estudo ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹¹² onde valores de PA sistólica ~120 mmHg foram associados a menor risco de acidente vascular cerebral do valores > 130 mmHg.

As recomendações gerais para os pacientes diabéticos hipertensos são aplicáveis àqueles com DRD. Para atingir os alvos recomendados¹¹³ são usualmente necessários três a quatro agentes anti-hipertensivos. O tratamento deve ser iniciado com um inibidor do SRAA, devido ao conhecido efeito renoprotetor desses fármacos. Alguns estudos favorecem o uso dos IECA como escolha inicial, uma vez que existe ainda dúvida se algumas classes de BRA poderiam aumentar a mortalidade.^{98,99} Além disso, na escolha do medicamento deve ser lembrado que a redução da albuminúria, utilizada como um desfecho substituto, nem sempre é acompanhada de redução de mortalidade ou de perda de função renal avaliada pela TFG (desfechos duros).^{57,58,93,99} Os pacientes com PA sistólica 20 mmHg e PA diastólica 10 mmHg acima do alvo, devem iniciar o tratamento com dois agentes anti-hipertensivos. Nesses casos, um IECA ou

um BRA associado a diurético tiazídico em baixa dose (12,5 a 25 mg/dia) pode ser utilizado. Para aqueles pacientes com a TFG < 30 mL/min (creatinina sérica de 2,5 a 3 mg/dL) é indicado o uso de diurético de alça (furosemida).¹¹³ Na presença de efeitos colaterais dos IECA, como tosse, os BRA são uma excelente alternativa, sendo os agentes preferidos para os pacientes com DM2 com hipertrofia ventricular esquerda¹¹⁴ e/ou micro ou macroalbuminúria.⁸⁸⁻⁹⁰ Outros agentes anti-hipertensivos adicionais devem ser utilizados conforme a necessidade. Os beta bloqueadores são especialmente indicados para pacientes com cardiopatia isquêmica por reduzirem eventos cardiovasculares e mortalidade nos pacientes com frequência cardíaca > 84 batimentos por minuto.¹⁰¹ A combinação de beta bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio do tipo não di-hidropiridínicos (verapamil, diltiazem) não deve ser utilizada, pois ambos os agentes apresentam efeito cronotrópico negativo.

INTERVENÇÃO DIETÉTICA

As publicações mais recentes da ADA^{10,115-117} recomendam que pacientes com aumento de EUA não sejam submetidos a dietas com restrição proteica por estas não terem efeitos sobre o declínio da TFG. Entretanto sugerem que restrição de proteínas da dieta < 1 g/kg/dia seja adotada nos pacientes que tem progressão da DRD (EUA elevada e redução de TFG) apesar de controle glicêmico e pressórico adequados e do uso de medicamentos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.¹⁰ Entretanto estas publicações não incluíram uma metanálise recentemente publicada com 779 pacientes de 13 ECR que demonstrou haver um benefício de uma dieta pobre em proteínas, tanto em relação à melhora

da TFG quanto à redução da proteinúria.¹¹⁸ Importante citar que esses efeitos benéficos ocorreram especialmente nos pacientes que aderiram à dieta. Além da dificuldade de adesão à dieta,¹¹⁹ outro possível fator de confusão que poderia explicar em alguns estudos a ausência de efeitos benéficos é o uso sistemático de IECA e BRA associado a um controle intensificado da PA.¹²⁰ De fato, em estudo onde o uso de inibidores do SRAA ocorreu em menor proporção e o controle da PA foi menos estrito,¹²¹ os efeitos benéficos da intervenção dietética sobre a função renal foram significativos.

Além da redução de proteínas da dieta, é possível que o tipo ou origem da proteína seja importante no tratamento da DRD. Em estudos de curta duração que compararam o efeito sobre a função renal do consumo de proteína de origem vegetal ou animal não foi observada qualquer diferença entre as dietas avaliadas.^{122,123} Entretanto, um ECR com quatro anos de duração com 41 pacientes com DM2 demonstrou que uma dieta normoproteica com adição de soja texturizada (conteúdo proteico: 35% animal, 35% soja, 30% vegetal) foi capaz de reduzir a proteinúria quando comparada com uma dieta controle (conteúdo proteico: 70% animal, 30% vegetal).¹²⁴

A intervenção dietoterápica sobre o conteúdo lipídico da dieta por meio da substituição da carne vermelha pela carne de galinha, rica em ácidos graxos poli-insaturados, mostrou-se capaz de reduzir em curto prazo a EUA em pacientes com DM2 microalbuminúricos¹²⁵ e macroalbuminúricos.¹²⁶ De fato, os ácidos graxos poli-insaturados, incluindo os de origem vegetal, parecem ter um efeito protetor sobre a albuminúria, conforme sugerido em um estudo transversal realizado em pacientes com DM2.¹²⁷ Uma observação importante é que o

efeito de redução da EUA resultante da dieta à base de carne de galinha não foi diferente do efeito do enalapril em um ECR com 12 meses de duração em pacientes DM2 microalbuminúricos.¹²⁸ Ainda em relação aos lipídios da dieta, existe a sugestão de que o uso de óleo de cozinha rico em diacilglicerol, quando comparado com óleo rico com triacilglicerol, poderia em pacientes com DM2 reduzir a progressão da DRD avaliada pelo aumento da creatinina sérica em curto prazo.¹²⁹ É também possível que os ácidos graxos ômega-3 da dieta estejam relacionados à EUA. A história dietética de 1.436 participantes do DCCT foi revista e demonstrou-se que a maior ingestão de ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA) foi inversamente associada à EUA.¹³⁰ De fato, revisão recente sugere que os ácidos graxos de cadeia longa, especialmente do tipo ω 3 (encontrado no óleo de peixe), são capazes de reduzir a albuminúria.¹³¹

Ao serem feitas recomendações dietoterápicas para o paciente com DRD deve-se levar em consideração que em sua maioria estes pacientes são portadores de HAS e a redução da ingestão de sal deve ser um objetivo nutricional dos pacientes com DRD.^{115,117} Uma redução de ingestão de sódio (< 1.500 mg/dia de sódio ou 3,75 g/dia de sal) faz parte das recomendações dietoterápicas feitas pela ADA¹⁰ para pacientes com DM e HAS. A diminuição de sal na dieta é especialmente importante, pois potencializa os efeitos anti-hipertensivos dos fármacos.¹³² Além disso, já foi demonstrado em pacientes com DRD um maior benefício de efeitos renais e cardiovasculares dos BRA quando associados à maior redução na ingestão de sal.¹³³ A restrição de sal deve estar incluída dentro de um padrão de dieta tipo *DASH* (elevado consumo de frutas,

vegetais e produtos láteos magros).¹⁰ Em pacientes com DM2 este tipo de dieta foi associado a menores valores de PA.¹³⁴ Este efeito benéfico, foi recentemente comprovado em ECR no qual a dieta *DASH* associada à recomendação de caminhadas reduziu a PA sistólica de 24 horas em 12 mm Hg.¹³⁵ Entretanto, esta dieta não é recomendada para pacientes com TFG < 60 mL/min devido ao relativamente elevado conteúdo de proteínas, potássio e fósforo.^{136,137}

Um padrão de dieta com mais do que uma intervenção possivelmente protetora da função renal foi testado em um ECR com quatro anos de duração, realizado em 191 pacientes com DM2 proteinúricos.¹³⁸ Neste ECR, foram comparadas uma dieta pobre em carboidratos (40% do valor calórico total), pobre em ferro (sem carne vermelha, apenas frango e peixe) e rica em polifenóis (vinho tinto e óleo de oliva extra virgem) com uma dieta hipoproteica (0,8 g/kg/dia). A dieta teste foi mais efetiva em reduzir a progressão de perda de função renal (duplicação de creatinina sérica e insuficiência renal terminal) e a mortalidade em geral.¹³⁸

Suplementos nutricionais poderiam também ser úteis no tratamento da DRD. A suplementação na dieta com ácidos graxos poli-insaturados tem resultados controversos, sobre a EUA: efeito neutro (ácidos graxos ômega-3 – óleo de peixe)¹³⁹ efeito de redução (ácido etil-eicosapentaenoico)¹⁴⁰ ou de aumento (ácido linoleico).¹⁴¹ Já a suplementação com vitaminas C e E reduziu a EUA em pacientes com DM2 microalbuminúricos em um ECR de curta duração.¹⁴² A adição de zinco e magnésio à vitamina C e E parece ter um efeito sinérgico sobre a redução da EUA em pacientes com DM2 normoalbuminúricos e microalbuminúricos.¹⁴³ Também a suplementação com tiamina (vitamina B1) em

doses elevadas¹⁴⁴ foi capaz de reduzir a EUA. Entretanto, o uso de doses elevadas de vitamina B6 e B12, associadas ao ácido fólico, piorou a função renal e aumentou eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas analisadas como evento combinado, como demonstrado em recente ECR realizado em pacientes com EUA > 300 mg/24 horas ou proteinúria \geq 500 mg/24 horas.¹⁴⁵

Em conclusão, dietas à base de carne de galinha ou à base de soja ou ainda dietas com intervenções alimentares múltiplas podem representar uma alternativa no manejo da DRD, porém são ainda necessários estudos com um maior número de pacientes e em mais longo prazo. Quanto à utilização de suplementos, devido ao número limitado de pacientes estudados, segurança em longo prazo e, em geral, curto tempo de duração dos estudos, não existem evidências suficientes que justifiquem a recomendação do seu uso no tratamento da ND. A recomendação atual de dieta para a DRD é ainda a restrição de proteínas apenas nos pacientes com EUA elevada (> 300 mg/24h) e com redução da TFG. Além disso, a restrição de sal com a adoção de uma dieta tipo *DASH* é recomendada.

DISLIPIDEMIA

A avaliação do efeito da redução dos lipídios séricos com medicamentos hipolipemiantes sobre a mortalidade e a progressão da DRD em pacientes com qualquer grau de DRC foi descrita em uma revisão sistemática com metanálise realizada pela NKF (National Kidney Foundation).¹⁴⁶ As estatinas não diminuíram a mortalidade geral ou cardiovascular nesta população e este resultado não foi dependente de dose utilizada.¹⁴⁷ Já quando avaliado o

risco de eventos cardiovasculares combinados nos pacientes com DM e DRC, as estatinas mostraram-se benéficas, com redução deste desfecho³². No que diz respeito aos desfechos renais, estes medicamentos não apresentaram efeito sobre a albuminúria, embora em sub-análises de dois importantes ECRs^{147,148} o uso de estatinas tenha sido associado à menor queda de TFG. Portanto, o NKF (National Kidney Foundation) recomenda o uso das estatinas com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares, e não mortalidade, em pacientes diabéticos pré-dialíticos.

Em pacientes em hemodiálise, a atorvastatina não reduziu mortalidade cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral (desfecho composto) em um período de quatro anos.¹⁴⁹ Também a rosuvastatina não reduziu desfechos cardiovasculares e/ou mortalidade como demonstrado em um ECR com 2.776 pacientes em hemodiálise, sendo destes 535 portadores de DM.¹⁵⁰ Estes dados indicam que, apesar de redução significativa observada nos valores do LDL, o uso de estatina deve ser anterior à perda importante da função renal,¹⁵¹ não sendo recomendado iniciar o medicamento em pacientes em diálise com o objetivo de prevenção primária de eventos cardiovasculares. Entretanto não existem dados que recomendem a suspensão de estatinas quando já estiverem em uso antes do início da diálise¹⁴⁶, sendo sugerido que nesta situação a estatina seja mantida¹⁵².

O benefício dos fibratos sobre prevenção secundária de eventos cardiovasculares combinados foi demonstrado somente em um estudo¹⁵³ no qual os valores de triglicédeos não fizeram parte dos critérios de inclusão. Já em relação a desfechos renais na DRD, os fibratos parecem não ter efeito sobre a progressão da EUA,^{154,155} embora ocorra nestes pacientes uma maior regressão de EUA elevada para normoalbuminú-

ria.^{155,146} Portanto, os fibratos somente devem ser usados no caso de triglicéridos muito elevados (> 1000 mg/dℓ) para reduzir o risco de pancreatite aguda. Nos pacientes com DRC estágios quatro e cinco está indicado apenas o uso do clofibrato e gemfibrozil, ambos com doses ajustadas de acordo com TFG.³²

Recentemente, foi publicada uma diretriz do ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association)⁵⁹ sobre o tratamento da dislipidemia. A diretriz contraindicou o uso de valores de LDL como alvo de tratamento, embora o LDL continue a ser utilizado para definição de risco cardiovascular. Esta recomendação baseia-se no fato de que nos ECRs existentes a intervenção foi baseada no uso ou não de estatina e não nos alvos de LDL. Entretanto, estas recomendações geraram muitos debates e controvérsia, em especial pela indicação de uso de estatinas em todo paciente com risco cardiovascular calculado igual ou superior a 7,5% em 10 anos (calculado por meio de uma nova calculadora).^{156,157} Os pacientes com DM, independentemente da presença de DRD, representam nesta diretriz americana um dos grupos nos quais o benefício do uso de estatinas claramente é maior do que os riscos e que deve sempre receber estatina se LDL > 70 mg/dℓ. Considerando as controvérsias atuais sobre o tema e as evidências existentes na literatura, a Sociedade Brasileira de Diabetes incluiu recentemente em um consenso sobre DM e doença cardiovascular uma sugestão de manejo destes pacientes.¹⁵² Resumidamente, de acordo com este consenso, no caso do paciente com DM e doença cardiovascular estabelecida ou LDL > 190 mg/dℓ ou com hipercolesterolemia familiar definida, é recomendado o uso de estatinas visando reduzir em

pelo menos 50% os valores iniciais de LDL ou alternativamente, redução de LDL abaixo de 70 mg/dℓ, alvo ainda preconizado pela ADA¹⁰. Já nos pacientes com EUA elevada e idade entre 40 e 75 anos e com valores de LDL > 100 mg/dℓ, os valores basais de LDL deverão ser reduzidos no mínimo em 30% ou redução de LDL abaixo de 100 mg/dℓ. Deve ser lembrado ainda que nos pacientes com DRD deve ser feito o ajuste da dose da estatina de acordo com a TFG.³² O paciente com DRD que não se enquadrar nos critérios acima descritos deverá ser submetido a estratificação de risco cardiovascular com calculadora específica para pacientes com DM¹⁵⁸ podendo ser incluída opcionalmente a avaliação do índice de calcificação coronariana para decisão de uso de estatinas¹⁵².

ANEMIA

A anemia pode estar presente nos pacientes com DRD mesmo antes de ocorrer perda significativa de função renal (TFG > 60 mL/min),¹⁵⁹ estando associada a um curso evolutivo mais desfavorável da doença renal.¹⁶⁰ O mecanismo principal, assim como na doença renal de outra natureza, é a deficiência na produção renal de eritropoetina (EPO) e o diagnóstico é firmado quando hemoglobina (Hb < 13 g/dℓ em homens e < 12 g/dℓ em mulheres). A avaliação inicial destes pacientes deve compreender análise dos índices dos eritrócitos, contagem completa de células incluindo diferencial de leucócitos, plaquetas, contagem de reticulócitos, dosagem de ferritina e saturação de transferrina, dosagem de vitamina B12 e folato.¹⁶¹ Quanto ao tratamento, um ECR¹⁶² com 4.038 pacientes com DM tipo 2, doença renal pré-dialítica e Hb < 9 g/

dℓ, avaliou os efeitos de darbopoiatina alfa vs. placebo.¹⁵⁹ O risco de morte, evento cardiovascular e insuficiência renal terminal foi semelhante entre os grupos com medicação e placebo, porém com aumento no risco de acidente vascular cerebral no grupo tratado (Hbs atingidas respectivamente de 12,5 g/dℓ e 10,6 g/dℓ). Portanto, em pacientes pré-dialíticos com Hb < 10 g/dℓ, o uso de EPO pode ser indicado para melhorar sintomas associados à anemia (fadiga, falta de resistência) e para reduzir riscos de disfunção cardíaca associada à anemia. Embora não haja um consenso sobre o nível de Hb a ser atingido com a administração de EPO em pacientes em pré-diálise, são sugeridos valores de 10 a 11,5 g/dℓ não sendo recomendados valores > 13,5 g/dℓ pelo risco de eventos adversos.¹⁶¹ Usualmente inicia-se com 12.000 U subcutâneo de EPO alfa por semana em doses divididas, por cerca de três meses, com reavaliações mensais.

VITAMINA D

Em pacientes com DRD, o uso de vitamina D com o objetivo de evitar a doença óssea associada à DRC tem como alvos os seguintes níveis de paratormônio (PTH) para cada fase da DRC, conforme sugerido pelo grupo NKF/DOQI:¹⁶³ PTH: 35 a 70 pg/mℓ para TFG de 30-59 mℓ/min; PTH: 70 a 110 pg/mℓ para TFG de 15-29 mℓ/min e PTH: 150 a 300 pg/mℓ para pacientes em diálise ou TFG <15 mℓ/min. Nos pacientes com valores de PTH acima desses alvos, tem sido sugerido a medida de vitamina D sérica. Ainda a ADA recomenda que pacientes com TGF estimada abaixo de 60 mℓ/min realizem uma dosagem de vitamina D pra avaliação de suficiência (9). Nos pacientes com deficiência de vitamina D se recomenda

a reposição com 25(OH) vitamina D (colecalférol). Nos pacientes com níveis normais de vitamina D e PTH elevado sugere-se a associação com calcitriol (1-25 vitamina D).

Além disso, alguns estudos observacionais sugerem que possa haver um benefício adicional da vitamina D como agente anti-inflamatório na DRD, com evidências da redução de mortalidade em pacientes com DRC.¹⁶⁴ Um ensaio clínico demonstrou que a ativação do receptor da vitamina D com paricalcitol foi capaz de reduzir a albuminúria de forma adicional aos IECA e BRA em pacientes com DM2 e albuminúria.¹⁶⁵ Recentemente,¹⁶⁶ em pacientes chineses com DM2, foi demonstrado que a administração de 800 U de colecalférol por 6 meses reduziu a EUA. Além disso, parece existir uma correlação negativa entre os valores de vitamina D (25OHD) e EUA nos pacientes masculinos. Ainda, foi demonstrado em acompanhamento de cerca de 32 meses que os pacientes com DM2 com deficiência de vitamina D (valores inferiores a 15 ng/mℓ) apresentam um risco quase três vezes maior de progressão de DRD em relação aqueles suficientes em vitamina D.¹⁶⁷ Análise recente dos dados do DCCT sugere que, em pacientes com DM1, os níveis basais mais reduzidos de vitamina D estão associados à maior incidência de microalbuminúria.¹⁶⁸ Portanto, é possível que a vitamina D tenha um efeito benéfico sobre a EUA, mas estes achados precisam ser confirmados.

INTERVENÇÃO MULTIFATORIAL

Os pacientes com microalbuminúria frequentemente apresentam outros fatores de risco cardiovasculares associados. Neste sentido, uma intervenção múltipla sobre todos estes fatores faz-se necessária.

Um ECR foi realizado em pacientes com DM2 com o objetivo de avaliar efeitos de um tratamento intensificado multifatorial sobre mortalidade e complicações crônicas. Essa intervenção teve como objetivos valores de PA < 130/80 mmHg, níveis de colesterol total < 175 mg/dℓ, valores de triglicérides < 150 mg/dℓ e valores de HbA1c < 6,5% associados a modificações de estilo de vida (dieta pobre em gordura, exercícios físicos leves a moderados três a cinco vezes por semana e suspensão de tabagismo) e uso de IECA ou BRA e aspirina. No grupo submetido à intervenção multifatorial, ocorreu uma redução de 66% no risco de desenvolver macroalbuminúria e de 55% no risco de eventos cardiovasculares quando comparado ao grupo com tratamento convencional. Também associado à redução de mortalidade geral e cardiovascular, houve uma menor incidência de doença renal terminal nos pacientes em tratamento intensificado.^{64,169} O estudo ADVANCE (Action In Diabetes And Vascular Disease: Preterax And Diamicron Mr Controlled Evaluation)¹⁷⁰ demonstrou que o controle da PA, no caso com perindopril e indapamida, e o controle glicêmico intensificado ofereceram efeitos renoprotetores aditivos e independentes, reforçando a importância do benefício do tratamento multifatorial. Mais recentemente foi sugerido que este efeito benéfico do tratamento multifatorial com alvos estritos possa mesmo postergar a DRD. Foi comprovado em uma coorte asiática de pacientes com DM2 em um período de 4,5 anos que a obtenção do controle estrito de glicemia, PA e lipídeos foram fatores de proteção para o desenvolvimento da microalbuminúria.¹⁷¹ De fato, recentemente foi avaliado o desenvolvimento desfechos renais em uma coorte de 543 pacientes dinamarqueses com DM tipo 2 e DRD depois que a inibição do sistema renina-angiotensina e o tratamento multifatorial dos fatores de risco cardiovasculares se tornaram o tratamento padrão destes

pacientes, após o ano de 2000 até 2010. Uma comparação com dados históricos (1983 a 2002) demonstrou uma significativa redução do declínio da TFG, do desenvolvimento de insuficiência renal e da mortalidade.¹⁷² Estes dados corroboram a ideia de que o tratamento multifatorial é capaz de melhorar o prognóstico dos pacientes com DRD.

CONCLUSÕES

A detecção precoce da DRD, caracterizada por um aumento da EUA e/ou redução da TFG, deve ser realizada por meio da medida da concentração de albumina em amostra isolada de urina, devendo o diagnóstico ser confirmado numa segunda ocasião, e da estimativa da TFG por equações baseadas na creatinina sérica. A adoção de intervenções múltiplas, tendo como prioridade o tratamento da HAS e incluindo a utilização de agentes com efeito renoprotetor específico (IECA, BRA), pode reduzir a progressão da doença renal, sendo que os IECA podem reduzir a mortalidade, especialmente na presença de hipertensão arterial. As principais intervenções recomendadas para tratamento da DRD e o grau de evidência da recomendação estão resumidos no Quadro 4.

REFERÊNCIAS

1. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2011 Jun 22;305(24):2532-9.
2. Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study. *Cardiorenal Med*. 2012 Feb;2(1):1-10.

QUADRO 4 Recomendações para o tratamento da doença renal do diabetes (DRD)

TRATAMENTO DA DRD	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
IECA ou BRA	A
Controle pressórico	A
Controle glicêmico	B
Restrição proteica	B
Dieta à base de carne de galinha	B
Estatinas	B

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II.

Grado de recomendações e força de evidência: A = Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; B = Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; C = Relatos de casos – estudos não controlados; D = Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

3. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, et al. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras*. 2004 Jul-Sep;50(3):263-7.
4. Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH, Schreiner L, Kramer CK, Biavatti K, et al. Characterization of patients with type 1 diabetes mellitus in southern Brazil: chronic complications and associated factors. *Rev Assoc Med Bras*. 2010 Jan-Feb;56(1):67-73.
5. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1514-23.
6. Boddana P, Caskey F, Casula A, Ansell D. UK Renal Registry 11th Annual Report (December 2008): Chapter 14 UK Renal Registry and international comparisons. *Nephron Clin Pract*. 2009;111 Suppl 1:c269-76.
7. Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. *J Diabetes Complications*. 2000 Sep-Oct;14(5):266-71.
8. Lugon JR. End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil. *Ethn Dis*. 2009 Spring;19(Suppl 1):S1-7-9.
9. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2000 Apr 24;160(8):1093-100.
10. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37(Suppl 1):S14-80.
11. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guide-

- line. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):825-30.
12. Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess.* 2005 Aug;9(30):iii-vi, xiii-163.
 13. Viana LV, Gross JL, Camargo JL, Zelmanovitz T, da Costa Rocha EP, Azevedo MJ. Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumin concentration in a spot urine sample in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2012 Sep-Oct;26(5):407-12.
 14. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, Barzi F, Cass A, Patel A, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2008 Oct 21;5(10):e207.
 15. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Waden J, Thorn LM, Makinen VP, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2009 Jul;58(7):1651-8.
 16. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med.* 1984 Jul 12;311(2):89-93.
 17. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1982 Aug;100(4):550-5.
 18. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1982 Jun 26;1(8287):1430-2.
 19. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):164-76.
 20. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2003 Jun 5;348(23):2285-93.
 21. Murussi M, Campagnolo N, Beck MO, Gross JL, Silveiro SP. High-normal levels of albuminuria predict the development of micro- and macroalbuminuria and increased mortality in Brazilian Type 2 diabetic patients: an 8-year follow-up study. *Diabet Med.* 2007 Oct;24(10):1136-42.
 22. Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27(1):195-200.
 23. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2003 Jun 25;289(24):3273-7.
 24. Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care.* 2007 Aug;30(8):1998-2000.
 25. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care.* 2014 Jan;37(1):226-34.
 26. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. *Diabetes Care.* 2014 Mar;37(3):867-75.
 27. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Aug;20(8):1813-21.
 28. Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia.* 2011 Jan;54(1):32-43.
 29. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem.* 2009 Jan;55(1):24-38.
 30. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, de Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 1998 Jul;21(7):1076-9.
 31. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, Gross JL, de Azevedo MJ. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Nov;20(11):2402-7.
 32. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012 Nov;60(5):850-86.
 33. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007 Aug;50(2):169-80.
 34. Wu HY, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, Wu KD, et al. Diagnostic Performance of Random Urine Samples Using Albumin Concentration vs Ratio of Albumin to Creatinine for Microalbuminuria Screening in Patients With Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014 May 5.
 35. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S, et al. Comparison of different measures of urinary

- protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Aug;21(8):1355-60.
36. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*. 1995 Apr;18(4):572-81.
 37. Kramer CK, Camargo J, Ricardo ED, Almeida FK, Canani LH, Gross JL, et al. Does bacteriuria interfere with albuminuria measurements of patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Apr;24(4):1193-6.
 38. Kramer CK, Azevedo MJ, Telo G, Gross JL. Albuminuria is not associated with bacteriuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(1):c54-8.
 39. Camargo JL, Lara GM, Wendland AE, Gross JL, de Azevedo MJ. Agreement of different immunoassays for urinary albumin measurement. *Clin Chem*. 2008 May;54(5):925-7.
 40. Weinert LS, Camargo EG, Soares AA, Silveiro SP. Glomerular filtration rate estimation: performance of serum cystatin C-based prediction equations. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Nov;49(11):1761-71.
 41. Sampson MJ, Drury PL. Accurate estimation of glomerular filtration rate in diabetic nephropathy from age, body weight, and serum creatinine. *Diabetes Care*. 1992 May;15(5):609-12.
 42. Gross JL, Silveiro SP, de Azevedo MJ, Peces M, Friedman R. Estimated creatinine clearance is not an accurate index of glomerular filtration rate in normoalbuminuric diabetic patients. *Diabetes Care*. 1993 Jan;16(1):407-8.
 43. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Oct;18(10):2749-57.
 44. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12.
 45. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabet Med*. 2011 Jan;28(1):90-5.
 46. Silveiro SP, Araujo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Nov;34(11):2353-5.
 47. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3:S5-14.
 48. Soares AA, Cheuiche AV, da Silva AS, Rostrolla MJ, Jung LP, Horta BL, et al. Low rates of automatic reporting of estimated glomerular filtration rate in Southern Brazilian laboratories. *Clin Biochem*. 2013 Nov;46(16-17):1709-12.
 49. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
 50. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011 Jul;80(1):17-28.
 51. Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2014 Feb;63(Suppl 2):S39-62.
 52. Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P, Mauer M, et al. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jun;29(6):1195-203.
 53. Jha JC, Jandeleit-Dahm KA, Cooper ME. New insights into the use of biomarkers of diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 May;21(3):318-26.
 54. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med*. 2009 Jul 27;169(14):1307-16.
 55. Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int*. 1992 Apr;41(4):758-62.
 56. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 Mar;56(3):457-66.
 57. Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis AN. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2008 Aug;21(8):922-9.
 58. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high

- vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008 Aug 16;372(9638):547-53.
59. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.
 60. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
 61. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int*. 1995 Jun;47(6):1703-20.
 62. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. *BMJ*. 1995 Oct 14;311(7011):973-7.
 63. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):580-91.
 64. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
 65. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010 Aug 7;376(9739):419-30.
 66. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
 67. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):129-39.
 68. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011;343:d6898.
 69. Skupien J, Warram JH, Smiles A, Galecki A, Stanton RC, Krolewski AS. Improved Glycemic Control and Risk of ESRD in Patients with Type 1 Diabetes and Proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun 5.
 70. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, et al. Association between glycaemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2011 Nov 28;171(21):1920-7.
 71. Ramirez SP, McCullough KP, Thumma JR, Nelson RG, Morgenstern H, Gillespie BW, et al. Hemoglobin A(1c) levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2527-32.
 72. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med*. 2007 Oct;24(10):1160-3.
 73. Herrington WG, Levy JB. Metformin: effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol*. 2008;40(2):411-7.
 74. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):360-72.
 75. Charpentier G, Riveline JP, Varroudivial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab*. 2000 Jul;26(Suppl 4):73-85.
 76. Tucker ME. FDA panel advises easing restrictions on rosiglitazone. *BMJ*. 2013;346:f3769.
 77. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(7):1862-4.
 78. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Jul;10(7):545-55.
 79. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, Mace K, Reddy S, Mitchell M, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Sep;64(3):317-27.
 80. Young MA, Wald JA, Matthews JE, Yang F, Reinhardt RR. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of albiglutide. *Postgrad Med*. 2014 May;126(3):35-46.
 81. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes*. 2013 Jul;62(7):2595-604.

82. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med.* 2014 Feb 27;370(9):794-7.
83. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014 Apr;85(4):962-71.
84. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med.* 2003 Jul;254(1):45-66.
85. Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ.* 1988 Oct 29;297(6656):1086-91.
86. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1999 Nov;34(5):809-17.
87. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med.* 2001 Mar 6;134(5):370-9.
88. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000 Jan 22;355(9200):253-9.
89. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):870-8.
90. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):861-9.
91. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):851-60.
92. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987 Jun 6;294(6585):1443-7.
93. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, Blacklock CL, Roberts NW, Pugh CW, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on Type 1 and Type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2012 Apr;81(7):674-83.
94. Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Renoprotective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia.* 2012 Mar;55(3):566-78.
95. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6008.
96. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004 Nov 4;351(19):1952-61.
97. Antoniou T, Camacho X, Yao Z, Gomes T, Juurlink DN, Mamdani MM. Comparative effectiveness of angiotensin-receptor blockers for preventing macrovascular disease in patients with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2013 Sep 3;185(12):1035-41.
98. Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr., Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011 Mar 10;364(10):907-17.
99. Andersen S, Jacobsen P, Tarnow L, Rossing P, Juhl TR, Parving HH. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effect of losartan in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Feb;18(2):293-7.
100. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000 Mar 13;160(5):685-93.
101. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int.* 2000 Nov;58(5):2084-92.
102. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013 Nov 14;369(20):1892-903.
103. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic

- nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;20(12):2641-50.
104. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008 Jun 5;358(23):2433-46.
 105. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Parving HH. Impact of baseline renal function on the efficacy and safety of aliskiren added to losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2304-9.
 106. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e42.
 107. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2204-13.
 108. Vepsäläinen T, Laakso M, Kantola I, Lehto S, Juutilainen A, Ronnemaa T. Proteinuria modifies the effect of systolic blood pressure on total and cardiovascular disease mortality in patients with type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2012 Dec;272(6):611-9.
 109. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010 Jul 7;304(1):61-8.
 110. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20.
 111. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62.
 112. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1575-85.
 113. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 2001 Dec 10-24;161(22):2661-7.
 114. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):1004-10.
 115. Wheeler M. Nutrition Therapy for diabetic kidney disease. . American Diabetes Association guide to Nutritional therapy for diabetes. 2. ed. Alexandria: American Diabetes Association Inc. 2012.
 116. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37(Suppl 1):S120-43.
 117. ML W. Nutrition Therapy for diabetic kidney disease. In: American Diabetes Association guide to Nutritional therapy for diabetes. 2 ed. Alexandria: American Diabetes Association, Inc.© 2012.
 118. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2013;3(5).
 119. Koya D, Haneda M, Inomata S, Suzuki Y, Suzuki D, Makino H, et al. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2037-45.
 120. Dussol B, Iovanna C, Raccach D, Darmon P, Morange S, Vague P, et al. A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr*. 2005 Oct;15(4):398-406.
 121. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2002 Jul;62(1):220-8.
 122. Anderson JW, Blake JE, Turner J, Smith BM. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 1998 Dec;68(Suppl 6):1347S-53S.
 123. Wheeler ML, Fineberg SE, Fineberg NS, Gibson RG, Hackward LL. Animal versus plant protein meals in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: effects on renal, glycemic, and lipid parameters. *Diabetes Care*. 2002 Aug;25(8):1277-82.
 124. Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh A. Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: a longitudinal randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2008 Apr;31(4):648-54.
 125. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, De Mello V, Perassolo M, Leitao C, et al. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in

- patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabetes Care*. 2002 Apr;25(4):645-51.
126. de Mello VD, Zelmanovitz T, Perassolo MS, Azevedo MJ, Gross JL. Withdrawal of red meat from the usual diet reduces albuminuria and improves serum fatty acid profile in type 2 diabetes patients with macroalbuminuria. *Am J Clin Nutr*. 2006 May;83(5):1032-8.
 127. Almeida JC, Zelmanovitz T, Vaz JS, Steemburgo T, Perassolo MS, Gross JL, et al. Sources of protein and polyunsaturated fatty acids of the diet and microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*. 2008 Oct;27(5):528-37.
 128. de Mello VD, Zelmanovitz T, Azevedo MJ, de Paula TP, Gross JL. Long-term effect of a chicken-based diet versus enalapril on albuminuria in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Ren Nutr*. 2008 Sep;18(5):440-7.
 129. Yamamoto K, Tomonobu K, Asakawa H, Tokunaga K, Hase T, Tokimitsu I, et al. Diet therapy with diacylglycerol oil delays the progression of renal failure in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care*. 2006 Feb;29(2):417-9.
 130. Lee CC, Sharp SJ, Wexler DJ, Adler AI. Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid and diabetic nephropathy: cohort analysis of the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1454-6.
 131. Shapiro H, Theilla M, Attal-Singer J, Singer P. Effects of polyunsaturated fatty acid consumption in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Feb;7(2):110-21.
 132. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Salt and hypertension: is salt dietary reduction worth the effort? *Am J Med*. 2012 May;125(5):433-9.
 133. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int*. 2012 Aug;82(3):330-7.
 134. de Paula TP, Steemburgo T, de Almeida JC, Dall'Alba V, Gross JL, de Azevedo MJ. The role of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet food groups in blood pressure in type 2 diabetes. *Br J Nutr*. 2012 Jul 14;108(1):155-62.
 135. de Paula TV, LV; Zucatti, ATN; Leitão, CB; Gross, JL; Azevedo, MJ. DASH diet and walking reduced ambulatory blood pressure values in Patients with type 2 diabetes and uncontrolled hypertension. 74th American Diabetes Association Scientific Sessions; San Francisco, CA – USA 2014.
 136. www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_diabetes/guide5.htm. Acesso em: 04 jul de 2014.
 137. www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_diabetes/guide5.htm.
 138. Facchini FS, Saylor KL. A low-iron-available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2003 May;52(5):1204-9.
 139. Rossing P, Hansen BV, Nielsen FS, Myrup B, Holmer G, Parving HH. Fish oil in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1996 Nov;19(11):1214-9.
 140. Shimizu H, Ohtani K, Tanaka Y, Sato N, Mori M, Shimomura Y. Long-term effect of eicosapentaenoic acid ethyl (EPA-E) on albuminuria of non-insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995 Apr;28(1):35-40.
 141. Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, Hoogenberg K, van Doormaal JJ, Sluiter WJ. Long-term effects of linoleic-acid-enriched diet on albuminuria and lipid levels in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with elevated urinary albumin excretion. *Diabetologia*. 1992 Feb;35(2):165-72.
 142. Gaede P, Poulsen HE, Parving HH, Pedersen O. Double-blind, randomised study of the effect of combined treatment with vitamin C and E on albuminuria in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2001 Sep;18(9):756-60.
 143. Farvid MS, Jalali M, Siassi F, Hosseini M. Comparison of the effects of vitamins and/or mineral supplementation on glomerular and tubular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Oct;28(10):2458-64.
 144. Rabbani N, Alam SS, Riaz S, Larkin JR, Akhtar MW, Shafi T, et al. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. *Diabetologia*. 2009 Feb;52(2):208-12.
 145. House AA, Eliasziw M, Cattran DC, Churchill DN, Oliver MJ, Fine A, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Apr 28;303(16):1603-9.
 146. Slinin Y, Ishani A, Rector T, Fitzgerald P, MacDonald R, Tacklind J, et al. Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and CKD: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis*. 2012 Nov;60(5):747-69.
 147. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
 148. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multi-centre randomised placebo-con-

- trolled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96.
149. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):238-48.
 150. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407.
 151. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Statins and cardiovascular events in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. The AURORA results suggest the need for earlier intervention. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009 Jul;7(3):264-6.
 152. Bertoluci MC, Pimazoni-Netto A, Pires AC, Pesaro AE, Schaan BD, Caramelli B, et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice - position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:58.
 153. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):1123-30.
 154. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis*. 2005 Mar;45(3):485-93.
 155. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011 Feb;54(2):280-90.
 156. Montori VM, Brito JP, Ting HH. Patient-centered and practical application of new high cholesterol guidelines to prevent cardiovascular disease. *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):465-6.
 157. D'Agostino RB, Sr., Ansell BJ, Mora S, Krumholz HM. Clinical decisions. The guidelines battle on starting statins. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1652-8.
 158. www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/download.php. Acesso em: 4 jul de 2014.
 159. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2001 Mar;24(3):495-9.
 160. Stevens PE. Anaemia, diabetes and chronic kidney disease: where are we now? *J Ren Care*. 2012 Feb;38 (Suppl 1):67-77.
 161. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2012;2:s279-335.
 162. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009 Nov 19;361(21):2019-32.
 163. www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/guide1.htm. Acesso em: 4 jul de 2014.
 164. Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Sep;4(9):1523-8.
 165. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, 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. *Lancet*. 2010 Nov 6;376(9752):1543-51.
 166. Huang Y, Yu H, Lu J, Guo K, Zhang L, Bao Y, et al. Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy. *PLoS One*. 2012;7(11):e50510.
 167. Fernandez-Juarez G, Luno J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. 25 (OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov;8(11):1870-6.
 168. de Boer IH, Sachs MC, Cleary PA, Hoofnagle AN, Lachin JM, Molitch ME, et al. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4780-8.
 169. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Nov;19(11):2784-8.
 170. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2068-74.
 171. Tu ST, Chang SJ, Chen JF, Tien KJ, Hsiao JY, Chen HC, et al. Prevention of diabetic nephropathy by tight target control in an asian population with type 2 diabetes mellitus: a 4-year prospective analysis. *Arch Intern Med*. 2010 Jan 25;170(2):155-61.
 172. Andresdottir G, Jensen ML, Carstensen B, Parving HH, Rossing K, Hansen TW, et al. Improved survival and renal prognosis of patients with type 2 diabetes and nephropathy with improved control of risk factors. *Diabetes Care*. 2014 Jun;37(6):1660-7.