

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
INSTITUTO DE SAÚDE DE NOVA FRIBURGO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

TAIANY SOUZA MACHADO MELLO

**NOVAS PERSPECTIVAS NA AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA NEFROPATIA
DIABÉTICA – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Nova Friburgo
2017

TAIANY SOUZA MACHADO MELLO

**NOVAS PERSPECTIVAS NA AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA NEFROPATIA
DIABÉTICA – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso de Biomedicina
da Universidade Federal Fluminense/
Instituto de Saúde de Nova Friburgo,
como requisito parcial para obtenção
do grau de Bacharel em Biomedicina.

ORIENTADORA:
PROF^a. DR^a. LIVIA PINTO DE LIMA DE MATOS

Nova Friburgo

2017

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca de Nova Friburgo

M527n Mello, Taiany Souza Machado

Novas perspectivas na avaliação laboratorial da nefropatia diabética: uma revisão de literatura. / Taiany Souza Machado Mello ; Prof^a. Dr^a. Livia Pinto de Lima de Matos, orientadora. -- Nova Friburgo, RJ: [s.n.], 2017.

47f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) –
Universidade Federal Fluminense, Instituto de Saúde de Nova Friburgo,
2017.

1. Diabetes mellitus. 2. Nefropatia diabética. 3. Albuminúria. I. Matos, Livia Pinto de Lima de, Orientadora. II. Título.

CDD M614.4

TAIANY SOUZA MACHADO MELLO

**NOVAS PERSPECIVAS NA AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA NEFROPATIA
DIABÉTICA – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Biomedicina da Universidade Federal Fluminense/ Instituto de Saúde de Nova Friburgo, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Apresentado em 30 de novembro de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Livia Pinto de Lima de Matos (Titular e Orientadora)

Prof^a. Dr^a. Elan Cardozo Paes de Almeida (Titular)

Prof. Dr. Leonardo de Souza Mendonça (Titular)

Prof^a. Dr^a. Fabiana Nunes Germano (Suplente)

Nova Friburgo

2017

Dedico este trabalho aos meus pais José Ricardo e Rosilene, a minha irmã Tuany e ao meu companheiro Wellington pelo apoio, dedicação, carinho e incentivo.

AGRADECIMENTOS

A Deus por iluminar meu caminho e me dar forças para vencer os obstáculos.

À minha família e amigos pelo apoio e paciência, sem a força de vocês eu não chegaria até aqui.

À professora e orientadora Lívia, pelas orientações, pelas oportunidades oferecidas, pelo apoio, atenção e por compartilhar comigo suas experiências e conhecimentos.

A todos os professores do Instituto de Saúde de Nova Friburgo que, com todo amor que têm à profissão, transmitiram seus conhecimentos.

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de distúrbios metabólicos que têm em comum a hiperglicemia, resultante do defeito da ação e secreção da insulina. A classificação atual se baseia na etiologia da doença: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional. A nefropatia diabética é uma das principais complicações em pacientes diabéticos, sendo caracterizada pela albuminúria, elevação da pressão arterial e falência renal. A hiperglicemia é um dos fatores que sobrecarregam os rins, fazendo com que ele filtre mais sangue, assim as moléculas de proteína acabam sendo excretadas na urina, quando diagnosticada precocemente pode evitar o agravamento das lesões renais. O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os atuais parâmetros laboratoriais e sobre novos biomarcadores no diagnóstico da nefropatia diabética. A albuminúria moderadamente aumentada é um marcador precoce de lesão glomerular e também vascular, assim revelando o comprometimento dos rins por nefropatia diabética ou glomerulopatias, independente da causa. O controle glicêmico é importante na prevenção das lesões glomerulares e a hemoglobina glicada (A1C) tem sido utilizada na avaliação do grau de controle metabólico, como índice de glicemia média e como medida do risco de complicações no DM. A avaliação laboratorial da nefropatia diabética é dividida em estágios de menor ao maior envolvimento renal do paciente com DM em: normoalbuminúria, albuminúria moderadamente aumentada (Nefropatia Diabética inicial) e a albuminúria severamente aumentada (Nefropatia Diabética clínica), alguns métodos qualitativos e quantitativos de diagnóstico são utilizados para medir a albuminúria urinária, avaliando a taxa de filtração glomerular. Portanto, os novos biomarcadores estão sendo estudados para uma melhora no diagnóstico precoce da Nefropatia Diabética (ND), se destacando na sua utilização clínica: N-Acetil- β -d-glicosaminidase (NAG), cistina C, proteínas de ligação de ácidos graxos (FABPs), sendo promissores por causa de sua estabilidade, os métodos de validação e quantificação.

Palavras-chave: diabetes mellitus, nefropatia diabética, albuminúria.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a group of metabolic disorders that have in common hyperglycemia, resulting from the defect of action and secretion of insulin. The current classification is based on the etiology of the disease: DM type 1 (DM1), DM type 2 (DM2), other specific types of DM and gestational DM. Diabetic nephropathy is a major complication in diabetic patients, characterized by albuminuria, elevated blood pressure and renal failure. Hyperglycemia is one of the factors that overwhelm the kidneys, causing it to filter more blood, so the protein molecules end up being excreted in the urine, when diagnosed early can prevent the worsening of kidney damage. The objective of the present study was to perform a literature review on the current laboratory parameters and on new biomarkers in the diagnosis of diabetic nephropathy. Moderately increased albuminuria is an early marker of glomerular and vascular injury, thus revealing kidney involvement due to diabetic nephropathy or glomerulopathies, regardless of cause. Glycemic control is important in the prevention of glomerular lesions and glycated hemoglobin (A1C) has been used to assess the degree of metabolic control, as a mean glycemic index and as a measure of the risk of complications in DM. The laboratory evaluation of diabetic nephropathy is divided in stages from below to the greater renal involvement of the DM patient in: normoalbuminuria, moderately increased albuminuria (initial Nephropathy Diabetic) and severely increased albuminuria (clinical Nephropathy Diabetic), some qualitative and quantitative diagnostic methods are used to measure urinary albuminuria, assessing the rate of glomerular filtration. Therefore, the new biomarkers are being studied for an improvement in the early diagnosis of Nephropathy Diabetic (ND), highlighting in its clinical use: N-acetyl- β -d-glucosaminidase (NAG), cystine C, fatty acid binding proteins (FABPs), being promising because of their stability, validation and quantification methods.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, albuminuria.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 (DM1) E TIPO 2 (DM2)	13
2.1 EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO.....	14
2.2 ACOMPANHAMENTO DO CONTROLE GLICÊMICO.....	17
2.3 ETIOPATOGENIA.....	17
2.4 PAPEL FISIOLÓGICO DA INSULINA.....	18
2.5 SECREÇÃO DE INSULINA.....	19
2.6 RESISTÊNCIA À INSULINA.....	21
2.7 RELAÇÃO COM A OBESIDADE E INFLAMAÇÃO.....	21
2.8 RELAÇÃO COM A MICROBIOTA INTESTINAL.....	22
2.9 COMPLICAÇÕES.....	23
3 NEFROPATIA DIABÉTICA	24
3.1 FISIOPATOLOGIA.....	26
4 OBJETIVOS	28
4.1 OBJETIVOS GERAIS.....	28
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
5 METODOLOGIA	29
6 REVISÃO DA LITERATURA: AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE NEFROPATIA DIABÉTICA	30
6.1 EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA.....	31
6.2 AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR.....	32
6.3 NOVOS BIOMARCADORES.....	33
6.4 PODOCINAS.....	37
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – GRÁFICO DE PROPORÇÃO DE PESSOAS DE 18 ANOS OU MAIS DE IDADE QUE REFEREM DIAGNÓSTICO MÉDICO DE DIABETES COM INDICAÇÃO DO INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%, SEGUNDO AS GRANDES REGIÕES.....	15
FIGURA 2 – AS VIAS DE SINALIZAÇÃO DA INSULINA.....	19
FIGURA 3 - TRANSPORTE DE GLICOSE NA CÉLULA.....	20
FIGURA 4 - ESQUEMATIZAÇÃO DE DANO AO TECIDO ALVO.....	25
FIGURA 5 - ATIVIDADE URINÁRIA DA NAG.....	34
FIGURA 6 - ESTRUTURA DA CISTATINA C.....	34
FIGURA 7 – CORRELAÇÃO ENTRE CISTATINA C E TFG ESTIMADA PELA FÓRMULA DA CISTATINA C.....	36
FIGURA 8 - ESTRUTURA DE FABP-1.....	37

LISTA DE TABELA

TABELA 1 – PROPORÇÃO DE PESSOAS DE 18 ANOS OU MAIS DE IDADE QUE REFEREM DIAGNÓSTICO MÉDICO DE DIABETES, POR SEXO, COM INDICAÇÃO DO INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%, SEGUNDO AS GRANDES REGIÕES, AS UNIDADES DE FEDERAÇÃO E A SITUAÇÃO DE DOMICÍLIO – 2013 15

TABELA 2 – VALORES DE ALBUMINÚRIA UTILIZADOS PARA CARACTERIZAR OS DIFERENTES ESTÁGIOS DA NEFROPATIA DIABÉTICA, DE ACORDO COM O TIPO DE COLETA DE URINA..... 27

LISTA DE SIGLAS

A1C	HEMOGLOBINA GLICADA TIPO 1C
ADP	ADENOSINA DIFOSFATO
AGE	PRODUTOS FINAIS DA GLICAÇÃO AVANÇADA
ATP	ADENOSINA TRIFOSFATO
DCNT	DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS
DCV	DOENÇAS CARDIOVASCULARES
DM	DIABETES MELLITUS
DM1	DIABETES MELLITUS TIPO 1
DM2	DIABETES MELLITUS TIPO 2
DRC	DOENÇA RENAL CRÔNICA
DRD	DOENÇA RENAL DIABÉTICA
DVP	DOENÇAS VASCULARES PERIFÉRICAS
ELISA	ENSAIO DE IMUNOABSORÇÃO ENZIMÁTICA
EUA	EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA
FABPs	PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS
GAD	AUTOANTICORPO ANTIDECARBOXILASE DO ÁCIDO
GLUTÂMICO	
GLUT-2	TRANSPORTADOR DE GLICOSE 2
HLA	ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO
HPLC	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA PRECISÃO
IA-2	AUTOANTICORPO ASSOCIADO A INSULINOMA
IAs	AUTOANTICORPO ANTI-INSULINA
IAC	ÍNDICE ALBUMINA/CREATININA
IC	IMUNOCROMATOGRÁFICOS
ICA	AUTOANTICORPO CITOPLASMÁTICO ANTI-ILHOTAS
IGG	IMUNOGLOBULINA G
IMC	ÍNDICE DE MASSA CORPORAL
IRA	INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA
IRC	INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA
LRA	LESÃO AGUDA RENAL
NAG	N-ACETIL- β -D-GLICOSAMINIDASE
ND	NEFROPATIA DIABÉTICA

ND	NEFROPATIA DIABÉTICA
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE
QUIA	IMUNOQUIMIOLUMINESCENTES
RAGE	RECEPTOR DE AGE
RI	RESISTÊNCIA À INSULINA
RIA	RADIOIMUNOENSAIO
SBD	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES
TFG	TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR
TOTG	TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE
WHO	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus é uma desordem metabólica de múltiplas etiologias, sendo uma doença crônica caracterizada pela elevação da glicose no sangue (hiperglicemia). Essa glicemia elevada é muito prejudicial ao organismo sendo uma das causas mais comuns de hospitalização e doenças cardiovasculares. O aumento da glicemia pode ocorrer devido a defeitos na secreção ou ação do hormônio insulina, resultando em resistência insulínica (ADA, 2014). A insulina é responsável por permitir a entrada da glicose nas células de diversos tecidos para que seja aproveitada no metabolismo celular (FERREIRA *et al.*, 2011). Essas altas concentrações plasmáticas de glicose levam ao desenvolvimento de degenerações crônicas associadas à falência de diversos órgãos, principalmente olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos, os principais tipos de DM são classificados em tipo 1 e 2 e diabetes gestacional (BARBOSA *et al.*, 2009).

Na América Latina, há uma expectativa de crescimento na taxa de diabetes de 65 % até o ano 2040, na proporção de 1 em cada 8 adultos com diabetes e, no Brasil, são mais 12 milhões de diabéticos (IBGE, 2010). A mortalidade devido ao diabetes é maior que o HIV/AIDS, tuberculose e malária somados. Estima-se que 387 milhões de pessoas no mundo sofrem com esta patologia. Em 2015, 1 em cada 11 adultos possuem diabetes, tendo um total de 415 milhões de pessoas no mundo. O índice de mortalidade é muito alto, a cada 6 segundos, 1 pessoa morre devido ao diabetes. O diagnóstico da doença ainda é defasado sendo que 1 em cada 2 adultos com diabetes ainda não foi diagnosticado. A estimativa do IDF (International Diabetes Federation) para o ano 2040 é de que 1 em cada 10 adultos terá diabetes, totalizando 645 milhões de pessoas no mundo. Essa quantidade de pessoas que necessitarão de tratamento/acompanhamento causará um grande impacto na economia, em torno de 800 bilhões de dólares para esse fim (IDF, 2015).

A hiperglicemia é um efeito comum de diabetes descontrolado e ao longo do tempo leva a sérios danos no corpo, especialmente nos nervos e vasos sanguíneos (WHO, 2017). A hemoglobina glicada (A1C) tornou-se fundamental para o acompanhamento da doença e para o seu diagnóstico (BRASIL & BROLEZZI, 2010)

2 DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 (DM1) E TIPO 2 (DM2)

O DM1, antes conhecido como insulino-dependente, geralmente acomete pessoas no início da infância ou adultos jovens, mas pode ser desenvolvido em qualquer idade. Esse tipo de diabetes é resultado da destruição de células β pancreáticas por um processo auto-imune, em que o organismo forma anticorpos contra essas células e os linfócitos T autorreativos levam à um intenso processo inflamatório e, conseqüentemente, à deficiência de insulina. O DM1 é caracterizado pela produção ineficiente de insulina, tendo assim, que ser administrada insulina “sintética” diariamente. O diagnóstico é feito pela detecção de anticorpos ICA, IAAs, anti-GAD e anti-IA-2A no exame de sangue, esses anticorpos estão presentes em cerca de 90% dos casos de DM1 (SBME, 2016).

O quadro clínico mais característico para o diagnóstico do DM é de início rápido (alguns dias até poucos meses) e inclui sintomas como: sede (polidipsia), diurese (poliúria) e fome constante, emagrecimento importante, cansaço, alterações na visão e fraqueza/fadiga. Se o tratamento não for realizado rapidamente, os sintomas podem evoluir para desidratação severa, sonolência, vômitos, dificuldades respiratórias e coma. Esse quadro mais grave é conhecido como cetoacidose diabética e necessita de internação para tratamento (WHO, 2016).

O DM2, na maioria das vezes, acomete adultos, tendo como resultado dificuldade na utilização de insulina pelo corpo, que é produzida pelas células β pancreáticas. O principal fenômeno fisiopatológico é a resistência à ação da insulina, diminuindo a captação de glicose em tecidos insulino dependentes. Isso vai levar a um aumento na produção de insulina para fazer a manutenção da glicemia, com o quadro de resistência insulínica. A partir do momento que organismo não consegue manter a glicemia surge o diabetes. A prevalência deste tipo de diabetes é maior correspondendo à cerca de 90% dos pacientes com diabetes em todo o mundo, dentre as causas: o excesso de peso corporal, IMC elevado, sedentarismo e má alimentação. Assim, o DM2 apresenta forte associação com o aumento de peso e obesidade, principalmente em adultos a partir dos 50 anos. O diagnóstico é realizado em sua maioria pela procura de tratamento por problemas de obesidade, assim diagnosticando a resistência insulínica ou até mesmo a doença já instalada no organismo. O quadro clínico do DM2 é parecido com o DM1, tendo uma instalação

mais lenta, podendo levar vários anos até ser diagnosticado. Assim como no DM1, os sintomas incluem: sede, aumento da diurese, dores nas pernas, alterações visuais e outros (COSTA *et al.*, 2003).

2.1 EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

Nos dias atuais, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são um problema de saúde de maior relevância correspondendo a mais de 70% das causas de morte no Brasil. Essas DCNTs são constituídas por doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas, câncer e doenças neuropsiquiátricas dentre outras patologias. O elevado número de mortes e a perda da qualidade de vida causada por essas doenças são, geralmente, antes dos 70 anos, gerando limitações e incapacidades de trabalho e lazer para esses pacientes (IBGE, 2013).

Em 2016, essa patologia mata no Brasil por ano 72 mil pessoas, em média, sendo que mais de 16 milhões de brasileiros adultos possuem essa doença, com uma prevalência de 8,1%, sendo que há maior prevalência em mulheres (8,8%) do que em homens (7,4%). Em 2014, mais de 422 milhões de adultos em todo o mundo viviam com o diabetes. Este aumento é relacionado ao excesso de peso que afeta 54,2% dos brasileiros, a obesidade 20,1% e o sedentarismo 27,2% (WHO, 2016).

Na Tabela 1, evidencia a proporção de pessoas com mais de 18 anos por regiões do país, por sexo, com diagnóstico de diabetes, sendo na região sudeste a prevalência é de 7,1%, sendo maior em mulheres do que em homens. Nesta tabela, é estabelecido a prevalência de acordo com cada estado da região sudeste. Já a Figura 1, mostra a totalidade da prevalência de diabetes diagnosticado de acordo com as regiões estudadas. (IBGE, 2013)

TABELA 1 – PROPORÇÃO DE PESSOAS DE 18 ANOS OU MAIS DE IDADE QUE REFEREM DIAGNÓSTICO MÉDICO DE DIABETES, POR SEXO, COM INDICAÇÃO DO INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%, SEGUNDO AS GRANDES REGIÕES, AS UNIDADES DE FEDERAÇÃO E A SITUAÇÃO DE DOMICÍLIO – 2013

Grandes Regiões, Unidades da Federação e situação do domicílio	Proporção de pessoas de 18 anos ou mais de idade que referem diagnóstico médico de diabetes (%)									
	Total			Sexo						
	Propor- ção	Intervalo de confiança de 95%		Propor- ção	Intervalo de confiança de 95%		Propor- ção	Intervalo de confiança de 95%		
		Limite infer- rior	Limite super- ior		Limite infer- rior	Limite super- ior		Limite infer- rior	Limite super- ior	
Brasil	6,2	5,9	6,6	5,4	4,8	5,9	7,0	6,5	7,5	
Urbana	6,5	6,1	6,9	5,7	5,1	6,3	7,1	6,6	7,7	
Rural	4,6	4,0	5,2	3,2	2,5	3,8	6,2	5,2	7,2	
Sudeste	7,1	6,4	7,7	6,5	5,4	7,5	7,6	6,7	8,5	
Minas Gerais	6,4	5,1	7,7	5,5	3,6	7,5	7,1	5,0	9,3	
Espírito Santo	6,1	4,7	7,5	4,9	3,1	6,8	7,1	5,0	9,3	
Rio de Janeiro	6,4	5,5	7,3	5,0	3,7	6,2	7,6	6,2	9,0	
São Paulo	7,7	6,7	8,7	7,6	5,9	9,3	7,9	6,6	9,1	

FONTE: ADAPTADO DE IBGE, PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE 2013.

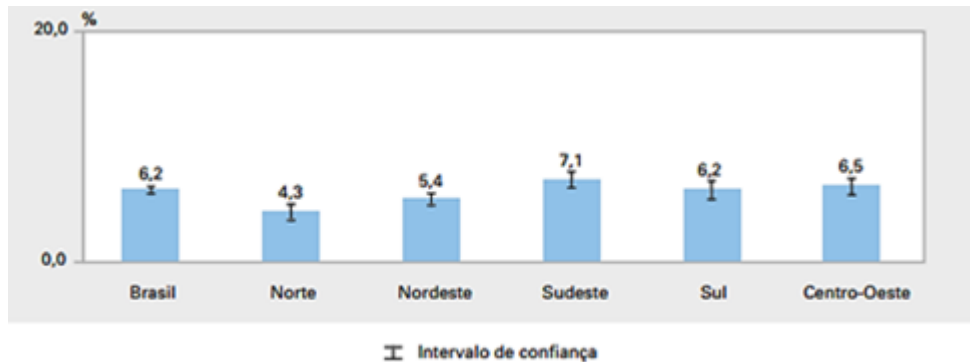


FIGURA 1- GRÁFICO DE PROPORÇÃO DE PESSOAS DE 18 ANOS OU MAIS DE IDADE QUE REFEREM DIAGNÓSTICO MÉDICO DE DIABETES COM INDICAÇÃO DO INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%, SEGUNDO AS GRANDES REGIÕES- 2013. FONTE: ADAPTADO DE IBGE, PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE 2013.

O diagnóstico laboratorial é realizado de três formas: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (jejum de 8 horas), glicemia casual ≥ 200 mg/dL (coletada em qualquer horário do dia, independente da última refeição realizada) e glicemia pós prandial ou duas horas após sobrecarga oral de 75 gramas de glicose (TOTG) ≥ 200 mg/dL. E caso seja positivo nesses testes, deve ser realizada a confirmação em outra ocasião. Já os pacientes que apresentarem glicemia de jejum entre 100mg/dl e < 125 mg/dL ou glicemia 2 horas após sobrecarga de 75g de glicose oral entre 140 mg/dL e 199 mg/dL devem ser acompanhados pelo médico, pois há grande chance de se tornarem diabéticos. Um tratamento preventivo pode ser realizado incluindo mudanças de hábitos alimentares, prática de atividade física para que haja uma diminuição de IMC e assim diminuindo o índice de obesidade e alguns médicos consideram a possibilidade da introdução medicamentosa. O diagnóstico precoce do diabetes é importante para a prevenção de complicações agudas e crônicas (GROSS *et al.*, 2002).

Os métodos diagnósticos são glicemia de jejum e de 2h em teste oral de tolerância à glicose (TOTG), glicose pós-prandial e hemoglobina glicada. No TOTG ou curva glicêmica, o exame é realizado em diversas etapas, em que são coletadas amostras de sangue em jejum e após 2h tomar o xarope de glicose, os resultados desse exame são dispostos em um gráfico permitindo um diagnóstico preciso. O teste de glicose pós-prandial tem sido mais utilizado pois é menos desconfortável para o paciente já que não precisa tomar o xarope de glicose e nem coletar sangue 2 vezes no mesmo dia, é realizado a coleta sanguínea 2 horas após o almoço. Este exame tem o resultado parecido com o TOTG (FIOCRUZ, 2017).

Já o teste de hemoglobina glicada (A1C) reflete a glicemia média dos últimos 2 a 3 meses, correspondendo à meia-vida das hemácias. Quanto maior a glicemia, maior a concentração de A1C, conseguindo ser um exame com mais especificidade do que sensibilidade, podendo diagnosticar 30% menos do que ao valor de 126mg/dL de glicemia em jejum, sendo importante pela conveniência para sua realização, como a ausência de jejum, a menor variabilidade biológica e estabilidade da amostra após a coleta. A dosagem de A1C pode não detectar elevações agudas de glicemia, como pode acontecer no quadro inicial de DM1 e torna-se ineficaz no controle glicêmico e eficaz no diagnóstico de maior susceptibilidade de complicações (SUMITA & ANDRIOLO, 2008).

2.2 ACOMPANHAMENTO DO CONTROLE GLICÊMICO

O acompanhamento glicêmico é muito importante, pois assim a equipe médica terá noção de como está o tratamento. Em sua maioria, é utilizada a dosagem de glicemia em jejum pelo próprio paciente, associado a dieta e prática de exercícios físicos. A hemoglobina glicada (A1C) tem sido utilizada na avaliação do grau de controle metabólico, como índice de glicemia média e como medida do risco de complicações (ADA *et al.*, 2007).

Um nível de A1C de $\geq 6,5\%$ é suficiente, sensível e específico para identificar pessoas com diabetes, sendo confirmado em outra coleta. Os níveis de glicemia menor que 200mg e níveis de 6 a 6,5% identificam pessoas com risco mais alto de desenvolver a doença (ADA, 2010).

Atualmente, a manutenção do nível de A1C em 7% é considerada uma das principais metas de controle glicêmico em indivíduos com diabetes. As complicações crônicas começam a se desenvolver quando os níveis de A1C estão permanentemente acima de 7% (HEINRICHS, 2009).

2.3 ETIOPATOGENIA

O Diabetes Mellitus são distúrbios metabólicos que tem em comum a hiperglicemia, resultante do defeito da ação da insulina e na secreção deste hormônio. A classificação atual se baseia na etiologia da doença: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional. Também outra categoria referida como pré-diabetes, quando a glicemia em jejum está alterada e a tolerância à glicose diminuída, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (DCV) (ADA, 2015).

O DM tipo 1 é caracterizado por destruição das células β que levam a uma deficiência de insulina, sendo subdividido em tipos 1A e 1B. A 1A é autoimune encontra-se em 5 a 10% dos casos de DM, sendo o resultado da destruição imunomediada de células β pancreáticas com deficiência de insulina. Já a 1B é idiopática, não há uma etiologia conhecida para essa forma de DM, corresponde à minoria dos casos de DM1 e caracteriza-se pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células β e não associação a haplótipos do sistema HLA.

Os indivíduos com esse tipo de DM podem desenvolver cetoacidose e apresentam graus variáveis de deficiência de insulina (PRÁZNÝ *et al.*, 2005)

O DM2 são de 90 a 95% dos casos, é caracterizada por defeitos na ação e secreção da insulina e na regulação da produção hepática de glicose. A resistência à insulina e o defeito na função das células β estão presentes na fase pré-clínica da doença e sua causa tem interação de fatores genéticos e ambientais (ERLICH *et al.*, 2008)

Os pacientes que possuem DM precisam de um controle rigoroso em relação à glicemia e albuminúria para prevenção de desenvolvimento de doença crônica renal (DRC) e outras complicações cardiovasculares (DALAPICOLA, 2013)

2.4 PAPEL FISIOLÓGICO DA INSULINA

A regulação da homeostase da glicose, os efeitos metabólicos e os de crescimento e diferenciação são exercidos pelo hormônio insulina atuando de maneira coordenada, é secretado pelas células β das ilhotas pancreáticas em resposta a hiperglicemia. Na Figura 2, mostra a secreção pelas células β das ilhotas pancreáticas em resposta a hiperglicemia. A sub-unidade β do receptor de insulina possui atividade tirosina quinase intrínseca. A insulina induz a autofosforilação do receptor que resulta na fosforilação de substratos proteicos intracelulares, como o substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1). O IRS-1 fosforilado associa-se a domínios SH2 e SH3 da enzima PI 3-quinase, transmitindo o sinal insulínico (HABER *et al.*, 2001). A insulina parece exercer *feedback* positivo na sua secreção, pela interação com seu receptor em células B pancreáticas. Alterações nos mecanismos moleculares da via de sinalização insulínica associam a resistência à insulina e a diminuição da secreção deste hormônio. Uma das anormalidades associadas à resistência à insulina é o aumento de lipídeos (hiperlipidemia) (PAIVA, 2014).

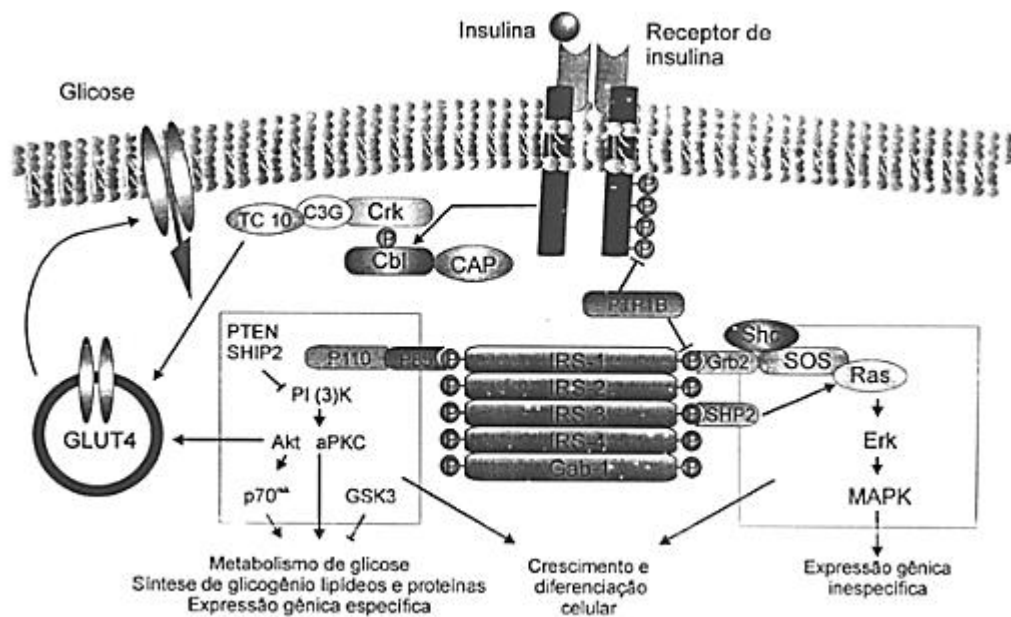


FIGURA 2 – AS VIAS DE SINALIZAÇÃO DA INSULINA. FONTE: ADAPTADO DE CAVALHEIRA *et al.*, 2002.

2.5 SECREÇÃO DE INSULINA

As células β -pancreáticas respondem a diversos nutrientes na circulação sanguínea. A glicose é o primeiro estímulo para a liberação de insulina e pode ser acumulada imediatamente depois da ingestão. O GLUT-2, que é expresso nas células β , funcionam como sensores de glicose nessas células. Esse transportador é o único expresso na membrana das células β e realiza o processo através de difusão facilitada. A mobilização do GLUT-2 para a membrana plasmática é independente de insulina, garantindo alto influxo de glicose para a célula β -pancreática. A glicose é fosforilada pela enzima glicoquinase, um subtipo da hexoquinase. A glicoquinase não é inibida pelo seu produto, a glicose-6-fosfato (MACHADO *et al.*, 2006), o que garante sua atividade contínua e intensa em momentos de altas concentrações séricas de glicose. Ao final da via glicolítica, o piruvato é oxidado na mitocôndria, para produzir ATP. O aumento de ATP/ADP intracelular leva ao fechamento dos canais K^+ dependentes de ATP, despolarização da membrana plasmática, abertura dos canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes, influxo de Ca^{2+} e ativação da exocitose dos grânulos de insulina na corrente sanguínea (FU *et al.*, 2013)

Na Figura 3 a glicose é transportada para o interior da célula pelo GLUT2, sofre a metabolização, os ATPs gerados pela glicólise, faz o fechamento dos canais de potássio, despolariza a membrana, promove abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem, permitindo o influxo. O aumento do cálcio levam a migração e fusão das vesículas secretoras de insulina, que por exocitose liberam a insulina para circulação (Bell & Polonsky Ks, 2001).

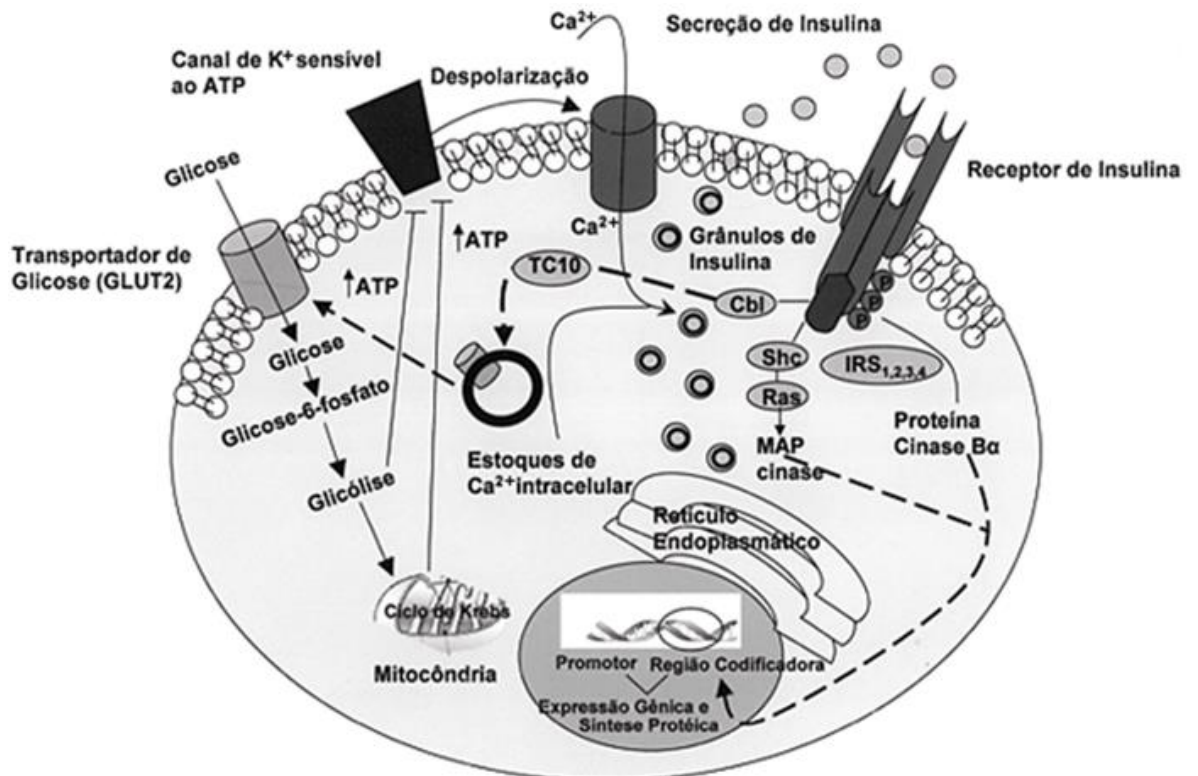


FIGURA 3 – TRANSPORTE DE GLICOSE NA CÉLULA. FONTE: ADAPTADO BELL & POLONSKY KS, 2001.

2.6 RESISTÊNCIA À INSULINA

A resistência à insulina (RI) e a falência na função das células β -pancreáticas estão na fase pré-clínica de DM2, essa resistência pode estar por vários anos no organismo do paciente e assim contribuir para o desenvolvimento da doença. A RI ocorre quando há uma perturbação nas vias de sinalização que são mediadas por insulina não obtendo sua resposta biológica normal. É causada por fatores ambientais associados ao sedentarismo e obesidade e também a fatores genéticos (TAYLOR *et al.*, 2009). A insulina em resposta a hiperglicemia tem sua secreção aumentada e assim estimula a captação de glicose, a síntese de glicogênio e a inibição da glicogenólise e gliconeogênese. Sabe-se que a hiperinsulinemia prolongada inibe a secreção e a ação da insulina. A insulina apresenta, também, outros efeitos metabólicos como: sobrevivência celular, crescimento, desenvolvimento, expressão genética, metabolismo de lipídeos (SALTIEL, 2012).

2.7 RELAÇÃO COM A OBESIDADE E INFLAMAÇÃO

A obesidade é uma doença com várias etiologias, com sua própria fisiopatologia, comorbidades e capacidades desabilitantes. As células adiposas são os principais focos de pesquisas em obesidade, sendo que as diferentes respostas aos tratamentos podem estar relacionados a diferentes características do tecido adiposo (TRAYHURN, 2007).

Em pacientes obesos os níveis circulantes de citocinas e proteínas estão associadas a inflamação. As citocinas são hormônios proteicos, reguladores e mediadores de resposta imunes e inflamatórias. Esse estado inflamatório pode ser resultar em RI e outras desordens, tais como, hiperlipidemia e síndrome metabólica (DAS UN, 2001).

A origem desses marcadores inflamatórios na obesidade são: a produção e liberação a partir de órgãos não adiposos, principalmente fígado e células imunes. O tecido adiposo branco secreta fatores que estimulam a produção de marcadores inflamatórios pelo fígado e outros órgãos. Além disso, os adipócitos também são uma fonte imediata de alguns desses marcadores inflamatórios. O aumento do nível circulante desses marcadores inflamatórios representa uma produção aumentada da massa adiposa branca (TRAYHURN & WOOD, 2004).

O excesso de tecido adiposo aumenta a produção de muitas adipocinas que favorecem um grande impacto em diversas funções do organismo, como controle da ingestão de alimentos e balanço energético, sistema imune, sensibilidade à insulina, angiogênese, pressão arterial, metabolismo lipídico e homeostase corporal, situações estas que estão relacionadas às doenças cardiovasculares e ao desenvolvimento de RI (ISHIKAWA, 2005).

2.8 RELAÇÃO COM A MICROBIOTA INTESTINAL

O papel da microbiota intestinal têm sido pesquisado para relacionar a participação das bactérias nos mecanismos fisiopatológicos e a ocorrência de obesidade e distúrbios metabólicos em modelos animais (LEY *et al.*, 2005).

Há evidências de relação da microbiota com a obesidade, sendo o principal fator de risco para o desenvolvimento de DM2. Constatou-se que pessoas magras e obesas têm diferentes composição de bactérias intestinais, relacionadas com a alimentação, que alteram a produção de citocinas pró-inflamatórias (CANI *et al.*, 2007).

A dieta é um fator determinante para a caracterização das bactérias que irão colonizar o intestino, são influenciadas pela alimentação a longo prazo. A mudança desses hábitos alimentares pode alterar esta composição da microbiota (WU *et al.*, 2011).

A relação com a microbiota intestinal não é completamente compreendida, mas resultados de estudos com ratos onde sua microbiota foi alterada, obtiveram resultados de baixa na RI, na inflamação e até mesmo retardando o aparecimento do DM2 permitindo ser utilizada como terapia adicional, tais como a utilização de drogas antimicrobianas, prebióticos e probióticos podendo resultar em mudanças na composição microbiana intestinal para a prevenção ou tratamento de doenças metabólicas (STACHOWICZ *et al.*, 2013; EVERARD & CANI, 2013).

2.9 COMPLICAÇÕES

As complicações de DM1 e DM2 ocorrerão a longo prazo devido à hiperglicemia e se desenvolvem gradualmente, podendo apresentar doença arterial periférica reduzindo o fluxo de sangue nos pés, podendo haver redução de sensibilidade por falta de controle da glicose causando danos aos nervos, sendo complicações macrovasculares e microvasculares ocasionadas pelo aumento da pressão arterial. Essas condições levam à úlceras e infecções causando à amputação de membros inferiores, podendo ser evitadas com acompanhamento médico. As principais complicações são problemas nos olhos, como glaucoma, catarata, retinopatia, podendo levar à cegueira irreversível, a pele fica mais sensível, doenças cardiovasculares, nefropatias e neuropatia (SBD, 2016).

As complicações microvasculares são retinopatia, nefropatia, neuropatia e albuminúria severamente aumentada. A retinopatia inclui todas as doenças causadas pelo diabetes na retina, há dois tipos mais comuns o não-proliferativo que causa inchaço nos capilares atrás dos olhos formando bolsas e o proliferativo acomete 1 em 20 pessoas, sendo pouco comum (ADA, 2017).

A neuropatia é responsável por cerca de dois terços das amputações não-traumáticas (que não são causadas por fatores externos e acidentes), nessa patologia ocorre alterações nos vasos sanguíneos, no metabolismo e assim pode causar danos nos nervos periféricos, sendo uma combinação silenciosa podendo ser confundida com outras doenças. A albuminúria moderadamente aumentada é um marcador precoce de lesão glomerular e também vascular, assim revelando o comprometimentos dos rins por nefropatia diabética ou glomerulopatias, independentes da causa (ALMEIDA, 2001).

As complicações macrovasculares são infarto do miocárdio (IM), a presença de fatores de risco em pacientes diabéticos que possuem a predisposição à aterosclerose, processo de deposição de placas de gordura nas artérias principais, podendo se desprender formando coágulos de sangue levando a obstrução dessas artérias, assim provocando o infarto do miocárdio e doenças vasculares periféricas (DVP)(FLEURY, 2017) que são responsáveis pela insuficiência arterial que está

relacionada principalmente com a evolução das úlceras nos pés dos pacientes diabéticos (UNIFESP, 2017).

3 NEFROPATIA DIABÉTICA

A nefropatia diabética é caracterizada pela excreção de albumina na urina de maneira crescente, com elevação da pressão arterial e falência dos rins, é uma das principais complicações em pacientes com diabetes. Os rins são órgãos hipervascularizados, composto por milhões de vasos sanguíneos – capilares, que removem os resíduos do sangue. O diabetes pode causar danos aos rins, assim afetando sua capacidade de filtração. A hiperglicemia sobrecarrega os rins fazendo com que filtre maior quantidade de sangue e assim moléculas de proteínas acabam sendo perdidas na urina, esse excesso de glicose inibe a produção de glicosaminoglicanos importantes nesta filtração glomerular, sem eles ocorre essa redução na capacidade de retenção de albumina, quando diagnosticada precocemente durante a albuminúria moderadamente aumentada, pode evitar o agravamento das lesões no rim. Quando é detectada mais tarde, na fase de albuminúria severamente aumentada, é considerada insuficiência renal crônica (IRC)(SBD, 2014).

O número de pacientes que necessitam de diálise cresce constantemente, segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia passa dos 91 mil pacientes dependentes de diálise no país. As causas principais da doença renal crônica (DRC) são o diabetes e a hipertensão arterial. O controle glicêmico em pacientes diabéticos tende a diminuir a velocidade da progressão da insuficiência renal, sendo um importante controle da hiperglicemia (U.S & USRDS, 2011). A DRC é considerada um problema de saúde pública, sendo a principal causa de complicações nos pacientes diabéticos. De 20 a 40% dos pacientes com DM2 evoluem para nefropatia diabética (SESSO *et al.*, 2014).

Os principais fatores associados a esta complicação é de origem genética e não genética: histórico familiar, hipertensão arterial, hiperglicemia, dislipidemia, retinopatia, neuropatia, ingestão proteica, duração do diabetes, idade, sexo,

hiperfiltração glomerular, fumar e os próprios valores de albuminúria (MURUSSI *et al.*, 2003).

Na Figura 4, mostra a esquematização para que ocorra dano às células alvos. Na membrana basal glomerular, as células mesangiais, os podócitos e as células tubulares renais acumulam altos níveis de AGEs, que são produtos finais da glicação avançada. Os AGEs (via RAGE, que é seu receptor) aumentam a liberação do fator de crescimento β (TGF- β), que estimula a síntese de componentes da matriz do colágeno, contribuindo para o espessamento da membrana basal, característico da nefropatia diabética na progressão e gravidade no DM1 e DM2. Esse acúmulo de AGEs contribui para o espessamento da membrana basal, alterações e perdas na filtração e na função glomerular (JÚNIA *et al.*, 2008).



FIGURA 4 - ESQUEMATIZAÇÃO DE DANO AO TECIDO-ALVO. **FONTE:** ADAPTADO DE DAGOGO, 2010.

3.1 FISIOPATOLOGIA

O DM associado a hiperglicemia é essencial para o desenvolvimento das lesões glomerulares observadas na ND, essas lesões podem ser prevenidas e também reduzidas em sua intensidade com o controle glicêmico. Alguns pacientes mesmo com um bom controle metabólico desenvolveram ND, já outros mantiveram a função renal normal, não apresentando proteinúria, mesmo com um controle glicêmico ruim, então isso sugere que somente a hiperglicemia não é o fator suficiente para causar lesão nos rins (LOPES, 2011).

As principais alterações patológicas que ocorrem no rim de indivíduos diabéticos são localizadas no glomérulo. No diabetes, o volume total do rim é aumentado na época do diagnóstico e os glomérulos continuam a crescer com a evolução da doença. O aumento inicial do glomérulo deve-se à proliferação da membrana basal, levando a maior superfície de filtração e posteriormente ocorre a expansão mesangial. O aumento no volume renal total é causado pela expansão do tecido tubular. Na ND o tamanho do rim continua normal ou aumentado, mesmo quando evolui para insuficiência renal terminal, ao contrário de outras patologias. Nas fases precoces da doença, o aumento do volume luminal e da superfície de filtração podem explicar a hiperfiltração. Com o avanço da doença renal, a expansão da matriz mesangial leva à redução da superfície de filtração glomerular, sendo que em 30% dos pacientes com DM2 há uma diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG) sem o aumento da albuminúria (O'MEARA *et al.*, 2001).

Na albuminúria inicial, a depuração de albumina e de imunoglobulina G estão aumentados, isso se deve por causa do aumento da pressão glomerular que favorece a filtração de proteínas. Quando a albuminúria severamente aumentada acentua-se, ocorre um aumento desproporcional da depuração de albumina e uma queda no nível da depuração de IgG (albuminúria seletiva). Então, há uma perda da eletronegatividade da membrana basal, associada a alterações hemodinâmicas e a barreira de filtração perde sua seletividade. E com o avanço da insuficiência renal, a proteinúria começa a ser de origem tubular e glomerular, a partir do momento em que os túbulos perdem sua capacidade em reabsorver parte da proteína filtrada (SALGADO *et al.*, 2003).

O excesso de glicose é metabolizado pela aldose redutase e como produto deste metabolismo resulta o sorbitol que é altamente deletério aos tecidos e a sorbitol desidrogenase metaboliza e tem como produto final a frutose. O acúmulo de sorbitol e de frutose causam danos celulares e estão envolvidos na patogênese da retinopatia diabética, não estando totalmente elucidado a relação com a nefropatia diabética (HIROYUKI *et al.*, 2001). Então, a hiperglicemia crônica leva ao acúmulo dos produtos finais da glicosilação tardia que causaria complicações microvasculares, inclusive complicações renais. Um agravante é a hipertensão arterial ocasionando alterações nas reações inflamatórias e a ativação do sistema renina-angiotensina intra-renal, continuando o processo de lesão e reparo tecidual (TUÑÓN *et al.*, 2000).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GERAIS

Realizar uma revisão bibliográfica sobre os atuais parâmetros laboratoriais e sobre novos biomarcadores no diagnóstico da nefropatia diabética.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Abordar as metodologias clássicas de excreção urinária de albumina e da taxa de filtração glomerular;
- Avaliar o valor diagnóstico de novos biomarcadores propostos pela literatura.

5 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão da literatura, sob formato de monografia, à respeito de novos biomarcadores de nefropatia diabética sendo uma das complicações do Diabetes Mellitus. Buscas por artigos que fossem relevantes ao tema foram realizadas nas bases de dados Medline/Pubmed, Scielo, periódicos capes, teses e monografia de instituições fidedignas. A pesquisa bibliográfica considerou artigos publicados no período dos anos 2000 a 2017, principalmente, no idioma inglês e português, utilizando os seguintes descritores: nefropatia diabética, diabetes mellitus, albuminúria e biomarcadores.

6 REVISÃO DA LITERATURA: AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA NEFROPATIA DIABÉTICA

Para o rastreamento e diagnóstico da nefropatia diabética (ND) é medida a albumina em uma amostra isolada de urina, que deve ser coletada na primeira hora da manhã ou casualmente durante o dia. Para uma confirmação, é utilizada a urina de 24 horas, sendo que 30% das amostras possuem erros no procedimento de coleta, assim tendo que ser realizada novamente, é definida pela presença de albuminúria acima de 500 mg/24h (LARA, 2006).

A ND é dividida em estágios de acordo com o grau de envolvimento renal do paciente com DM: normoalbuminúria, neste estágio nem todos os pacientes apresentam progressão da doença renal, podendo ocorrer regressão do quadro; albuminúria moderadamente aumentada (ND inicial) com valores de 30-300 mg/dia e a albuminúria severamente aumentada (ND clínica) valores superiores a 300 mg/dia (CARAMORI *et al.*, 2000).

Em pacientes DM1 deve ser realizado o teste antes da puberdade e após 5 anos de duração do DM. Nos pacientes que não apresentarem alterações deve ser repetido anualmente o teste de albuminúria moderadamente aumentada. Toda pessoa com DM 1 ou 2 deve fazer um exame de pesquisa de albuminúria pelo menos uma vez no ano (GROSS *et al.*, 2005).

TABELA 2 – VALORES DE ALBUMINÚRIA UTILIZADOS PARA CARACTERIZAR OS DIFERENTES ESTÁGIOS DA NEFROPATIA DIABÉTICA, DE ACORDO COM O TIPO DE COLETA DE URINA

Estágio	Tipo de coleta de urina			
	Urina com tempo marcado (µg/min)	Urina de 24 h (mg/24h)	Amostra	
			Albumina/creatinina (mg/g)	Concentração (mg/L)
Normoalbuminúria	<20	< 30	< 30	< 17
Microalbuminúria	20 a 199	30 a 299	30 a 299	17 a 173
Macroalbuminúria	≥ 200	≥ 300 *	≥ 300	≥ 174

* valor de proteína total correspondente neste estágio: ≥ 500 mg/24h ou ≥ 430 mg/L em amostra de urina

FONTE: GUSTAVO MÜLLER LARA, UFRGS, MESTRADO - 2006

6.1 EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA

O primeiro método a ser utilizado para medir albuminúria foi radioimunoensaio (RIA), que permitiu quantificar os níveis de excreção urinária de albumina (EUA) que não era possível com métodos convencionais. E, fundamentado neste teste, surgiram os ensaios quantitativos imunocromatográficos (IC), imunoensaios colorimétricos (ELISA), imunoquimioluminescentes (QUIA), cromatografia líquida de alta precisão (HPLC), dentre outros. Todos os métodos com exceção do HPLC são reação antígeno-anticorpo. Os métodos RIA, IC, ELISA e QUIA envolvem ligação da albumina urinária ao anticorpo anti-albumina e neste imunocomplexo tem um segundo anticorpo adicionado depois e conjugado a radioisótopos ou enzimas com reação colorimétrica final, a contagem da coloração, radiação ou precipitação obtidas são proporcionais a quantidade de albumina urinária (PFAB *et al.*, 2006).

Os métodos qualitativos são semi-quantitativos com sensibilidade >95%, servem para medir a albumina urinária e utilizam fitas reagentes, esse método é simples e rápido, com resultado de 1 a 5 minutos podendo facilitar o diagnóstico quando não estão disponíveis os testes quantitativos (INCERTI *et al.*, 2005).

Na coleta de amostras isoladas de urina podem ser utilizadas a medição de albumina (mg/L) ou índice de albumina/creatinina (IAC) - (mg/g), para essa medida costuma-se utilizar a coleta casual, assim sendo vantajosa e fácil para o paciente. Tem sido demonstrado que um IAC de 30 mg/g de creatinina tem 100% de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de albuminúria moderadamente aumentada. Quando é medido somente a albumina o ponto de corte é de 17 mg/L com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 80% no diagnóstico de albuminúria moderadamente aumentada (KAWALI *et al.*, 2002).

6.2 AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Na ND além de medir a albumina urinária deve-se avaliar os níveis de creatinina sérica anualmente para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) em todos os adultos com diabetes, especialmente em estágio de albuminúria moderadamente aumentada (MS, 2014).

A taxa de filtração glomerular em adultos é de aproximadamente 125 mL/min/1,73 m², com o avanço da idade a TFG diminui cerca de 10 mL/min/1,73 m² por década, após os 40 anos e este declínio é superior em pacientes hipertensos sendo que o valor 60-90 mL/min/1,73 m² pode ser normal em um idoso. Um valor inferior a 60 mL/min/1,73 m² é sempre patológico. A albuminúria moderadamente aumentada (20-200 mg/dia ou 20-200mg/min) é sempre um fator de risco para ND. Cerca de 80% dos pacientes com DM1 com albuminúria moderadamente aumentada progridem para ND ou proteinúria em 10-15 anos (10-20% ano). Nos estágios iniciais a creatinina sérica não reflete a TFG e só aumenta quando suas taxas estão reduzidas 50-70%. Para avaliar a TFG é utilizado o cálculo da depuração da creatinina, pela fórmula de Cockcroft-Gault $((140 - \text{idade}) * \text{peso} * 0,85, \text{ se mulher} / 72 * \text{creatinina plasmática (mg/dL)})$, que considera a massa muscular do doente (GRENFELL, 2003).

A creatinina plasmática é produzida pelas células musculares esqueléticas como um metabólito final do metabolismo energético e também pode ser gerada, em menor quantidade, pela absorção intestinal da creatinina derivada da dieta alimentar. A excreção da creatinina é realizada pelos rins, sendo livremente filtrada pelos glomérulos renais e em pequena proporção secretada pelos túbulos renais. Então, a concentração plasmática de creatinina não depende apenas da função renal, mas também da dieta e da massa muscular, a qual varia de acordo com o sexo e a idade (CIRILLO, 2010).

A creatinina plasmática não é capaz de diagnosticar precocemente a DRC, porque seus níveis só aumentam quando a função renal já está muito comprometida, não sendo um marcador sensível para estágios iniciais da DRC. Muitos pacientes mantêm os níveis séricos de creatinina dentro da normalidade, não sendo também

eficaz na avaliação da função renal em pacientes com a produção reduzida devido à pequena quantidade de massa muscular (KIRSZTAJN, 2007).

6.3 NOVOS BIOMARCADORES

Muitos biomarcadores têm sido estudados para melhorar o diagnóstico precoce da ND. Um biomarcador ideal seria um que fosse facilmente medido e que não sofresse variação de acordo com a fisiologia humana, sendo capaz de identificar a lesão renal precocemente e também seu risco de desenvolvimento. Alguns biomarcadores têm se destacado na sua utilização clínica: N-Acetil- β -d-glicosaminidase (NAG), cistatina C, proteínas de ligação de ácidos graxos (FABPs). Esses marcadores são promissores devido a sua estabilidade, seus métodos de validação e quantificação (AGNIESZKA *et al.*, 2015).

O NAG é uma enzima lisossômica que não é filtrada nos glomérulos renais, encontrada nos túbulos proximais, o aumento da atividade desta enzima na urina indica lesão tóxica dos túbulos renais sendo um marcador específico de células tubulares. O aumento da atividade urinária de NAG sugere danos nas células tubulares, podendo refletir um aumento da atividade lisossomal, ocorre também em transplantes renais, cirurgia cardíaca e induzida por agentes tóxicos. Na nefropatia diabética a excreção urinária da enzima também é elevada (KATAGIRI *et al.*, 2012).

A quantificação da atividade da NAG urinária serve como parâmetro no diagnóstico de danos renais. Esse estudo foi feito com um grupo de 30 pessoas do sexo masculino expostas ao chumbo numa fábrica de baterias localizada no estado do Paraná e 15 pessoas de grupo controle. Avaliando a atividade urinária da NAG conforme na Figura 5, observou-se que o grupo exposto ao chumbo inorgânico apresentou, significativamente, uma atividade de excreção urinária maior desta enzima quando em comparação com o grupo-controle. A faixa referencial da atividade urinária da NAG foi obtida após análise da população-controle. Com cobertura de 95%, estimou-se que o intervalo referencial da NAG em U/l foi de 1,32-5,72 e que a atividade da NAG em U/g de creatinina foi de 0,08-5,68, conforme demonstra a Tabela 2. (GONZALES *et al.*, 2008).

Atividade urinária da NAG do grupo-controle ($n = 15$) e grupo exposto ($n = 30$) ao chumbo inorgânico		
NAG	Grupo-controle	Grupo exposto
U/l	$3,52 \pm 1,1$ [1,32-5,72]	$6,07 \pm 2,27^{***}$ [3,1-13,21]
U/g creatinina	$2,88 \pm 1,4$ [0,08-5,68]	$4,61 \pm 1,84^{**}$ [1,76-9,14]

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.
NAG: N-acetil- β -D-glicosaminidase.

FIGURA 5 -

ATIVIDADE

URINÁRIA DA NAG. **FONTE:** ADAPTADO GONZALES, 2008.

A cistatina C tem uma estrutura tridimensional como demonstrado na figura 6.

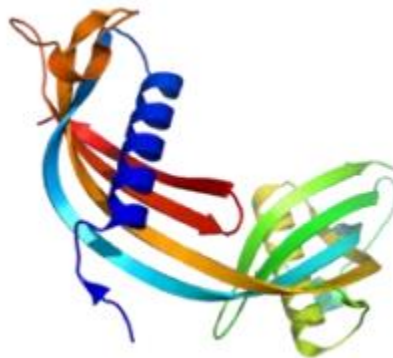


FIGURA 6 - ESTRUTURA DA CISTATINA C. **FONTE:** WIKIPEDIA, SITE IMAGENS TRIDIMENSIONAIS DA CISTATINA C, ACESSO EM DEZEMBRO DE 2017.

A cistatina C é inibidora de protease de cisteína, sendo sintetizada por todas as células nucleadas do corpo e é filtrada pelo glomérulo livremente, reabsorvida e não excretada na urina. A excreção na urina detecta a diminuição da taxa de filtração glomerular. Os níveis sanguíneos de cistatina C não são significativamente afetados pela idade, sexo, raça ou massa muscular geral, podendo assim estimar verdadeiramente a função renal em pacientes com baixa massa muscular ou no início da insuficiência renal aguda (IRA), e é dosada no plasma. A creatinina sérica poderia subestimar essa função renal, assim em comparação com a creatinina sérica esse marcador consegue detectar pequenas alterações na redução de TFG. Alguns fatores como disfunções tireoidianas, obesidade, uso de corticosteroides e

inflamação podem interferir nos seus níveis séricos, seus custos elevados limitam seu uso na prática clínica (URBSCHAT *et al.*, 2011).

A cistatina C é livremente filtrada pelos glomérulos, sendo quase totalmente removida da circulação, devido à sua carga positiva e sua pequena massa molecular. Sua metabolização é feita nos túbulos proximais distais, onde ocorre reabsorção quase completa (99%) pelas células tubulares, e posteriormente sua degradação enzimática dentro dos lisossomos (ROYAKKERS *et al.*, 2011). A concentração urinária de cistatina C, em condições fisiológicas, é mínima, não podendo ser utilizada para determinar o *clearance* da TFG. (SCHWARTZ & FURTH, 2007).

Várias funções da cistatina C são bem conhecidas, tem seu papel fisiológico como inibidora das proteinases também possui outras funções como: proteção à lesão cerebral, modulação do sistema imunológico e atividade antiviral e antibacteriana. (MUSSAP & PLEBANI, 2004).

Os ensaios comercialmente disponíveis para a determinação da concentração de cistatina C no soro ou plasma baseiam-se nas técnicas de imunonefelometria ou imunoturbimetria, mas ainda não se dispõe de um padrão de referência uniforme para a calibração destes dois ensaios comerciais (LAMB & STOWE, 2003)

Neste estudo, foi observado que a TFG $< 90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, cerca de 40% dos pacientes apresentaram disfunção renal, sendo que a cistatina C detectou disfunção renal de 96% dos casos e a creatinina sérica em apenas 49%, mostra-se na Figura 7 a correlação entre cistatina C e TFG pela fórmula da cistatina C que é a de Schwartz ($r = -0,605$, $p < 0,001$)(CORDEIRO V F, 2007).

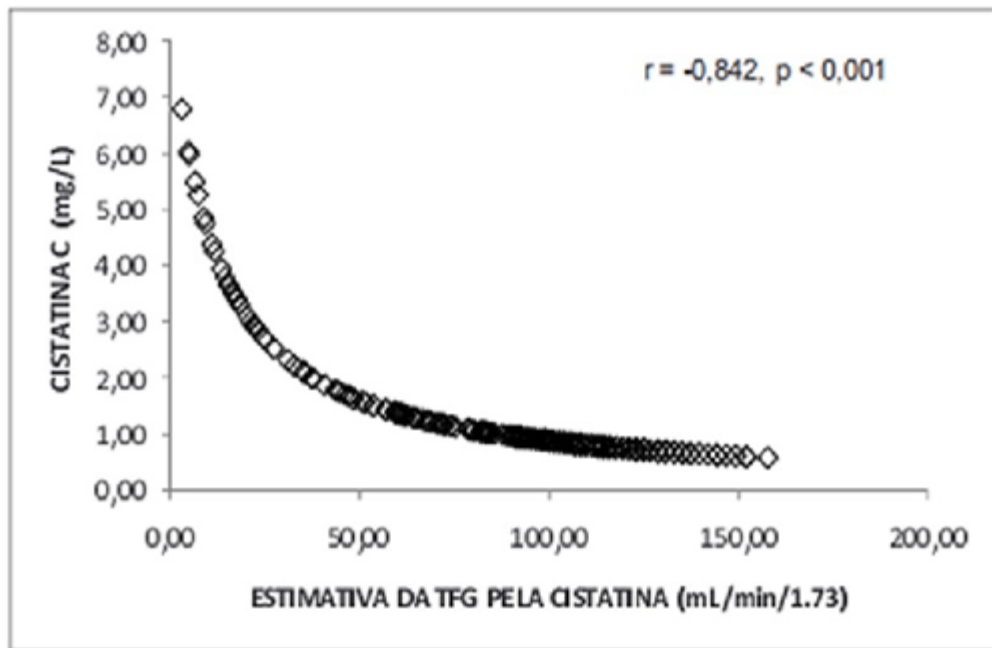


FIGURA 7 – CORRELAÇÃO ENTRE CISTATINA C E TFG ESTIMADA PELA FÓRMULA DA CISTATINA C. FONTE: ADAPTADO DE CORDEIRO V F, 2007.

As proteínas de ligação de ácidos graxos (FABPs) são uma família de pequenas proteínas citosólicas que facilitam a β -oxidação através da ligação e transporte de ácidos graxos de cadeia longa. A ligação seletiva para produtos de peroxidação lipídica limita a toxicidade celular subsequente e este papel protetor provocou interesse em FABPs como potenciais marcadores de lesão celular. Existem atualmente nove FABPs específicas já identificados para cada tecido. O tipo hepático ou L-FABP (ou FABP-1) é uma proteína de 14-kda sintetizada pelo fígado e localizada no fígado, no intestino e no epitélio do túbulo renal proximal, é um tipo celular dependente de ácido graxo no metabolismo energético primário. Em um estudo pré-clínico mostrou-se que L-FAB tem papel antioxidante ao expor as células do fígado ao estresse oxidativo *in vitro*, sendo que células transfectadas mostraram um aumento da expressão desse biomarcador que exibiu uma diminuição significativa na geração de espécies reativas. A expressão de L-FABP mostrou ser protetora de danos tubulointersticiais renais e impediu o acúmulo de produtos da peroxidação lipídica após obstrução ureteral (DOI *et al.*, 2010).

O valor de referência da concentração sérica de I-FABP, usando o sistema ELISA, é designado para 2.0 ng / mL ou menos de soro na circulação de indivíduos saudáveis

normais. Ao considerar o potencial clínico da concentração sérica de I-FABP, (FUNAOKA et al., 2010).

A FABP-1 tem uma estrutura única em comparação com outros membros da família FABP como demonstrada na Figura 8.



FIGURA 8 - ESTRUTURA DE FABP-1. **FONTE:** WIKIPEDIA, SITE DE IMAGENS TRIDIMENSIONAIS DE FABP-1, ACESSO EM DEZEMBRO DE 2017.

6.4 PODOCINAS

Os podócitos são células altamente especializadas, que revestem a superfície urinária do tufo capilar glomerular e juntamente com as células endoteliais e a membrana basal, constituem a barreira de filtração glomerular, assegurando sua permeabilidade seletiva. Os podócitos quando sofrem lesão podem-se desprender da membrana basal glomerular e serem excretados na urina (PETERMANN & FLOEGE).

Estudos clínicos e experimentos em animais têm demonstrado que a lesão ao podócito possui papel fundamental no desenvolvimento da proteinúria. A presença de podócitos na urina, tem sido descrita em muitas doenças glomerulares, tais

como: nefropatia diabética, nefropatia membranosa e nefrite lúpica, entre outras, refletindo a ocorrência de uma lesão ao glomérulo (VOGELMANN *et al.*, 2003).

Na avaliação de podocitúria a técnica utilizada é a imunofluorescência indireta, que usa anticorpos específicos dirigidos contra antígenos podocitários em sedimento urinária, sendo que a pesquisa da podocitúria pode ser um recurso prático de acompanhamento no prognóstico de pacientes com glomerulopatias. É um método não invasivo que pode refletir em tempo real a lesão causada ao podócito no glomérulo (MATHIESON, 2003).

Algumas pesquisas têm mostrado que os podócitos viáveis estão na urina de pacientes com diversas doenças glomerulares que possuem proteinúria. A fase de atividade da doença aparece podocitúria, a proteinúria está presente tanto na fase de atividade e na fase crônica do dano glomerular (YU D *et al.*, 2005). A podocitúria serve como marcador sensível e precoce da atividade da lesão glomerular, foi demonstrado que o número de podócitos perdidos por pessoas saudáveis e paciente portadores de doença inativa é significativamente menor que pacientes com a patologia glomerular ativa (CAMICI, 2007).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho contém uma revisão da literatura que visa promover o conhecimento das perspectivas da avaliação laboratorial da nefropatia diabética (ND). Os dados da literatura mostram que a avaliação de biomarcadores da função renal, como creatinina e albuminúria é fundamental para o diagnóstico precoce da ND. No entanto, é de grande relevância o estudo de novos biomarcadores mais sensíveis que permitam o diagnóstico mais precoce da patologia, prevenindo o agravamento da doença renal, podendo impedir a progressão para o estágio de hemodiálise.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA- American Diabetes Association. Standards of in diabetes, 2014. Diabetes Care

Ferreira L T, Saviolli I H, Vitor Engrácia Valenti, Abreu L C, Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações, 2011

Barbosa JHP, Oliveira SL, Seara LT. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. Rev Nutr. 2009.

IBGE 2010, disponível em <<https://www.endocrino.org.br/numeros-do-diabetes-no-brasil/>> acesso em novembro 2017

Atlas de Diabetes IDF 2015, disponível em < <https://www.endocrino.org.br/atlas-2015-disponivel/> > acesso em junho 2017

World Health Organization. Diabetes, 2017 disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>> acesso em outubro 2017

Brasil F, Brasil, Brolezzi A M, Glycemic and lipid control of patients with type 2 diabetes in combined treatment of metformin and insulin, R. bras. Med. Fam. e Comun., 2010

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - Disponível em <<http://www.endocrino.org.br/o-que-e-diabetes/>> acesso em agosto de 2017

Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>> acesso em agosto de 2017

COSTA, A. C. F. ; ROSSI, A. ; GARCIA, N. B. Análises dos critérios diagnósticos dos distúrbios do metabolismo de glicose e variáveis associadas à resistência a insulina, 2003

Pesquisa Nacional de Saúde 2013, Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. IBGE Disponível em <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?edicao=9161>>

WHO – World Health Organization 2016 Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1> acesso em outubro 2017

Gross J L, Silveiro S P, Camargo J L, Reichelt A J, Azevedo M J, Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico, Arq Bras Endocrinol Metab, 2002

FIOCRUZ Disponível em <<https://portal.fiocruz.br/pt-br/diabetes>> acesso em novembro de 2017

Sumita NM, Andriolo A. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. J Bras Patol Med Lab, 2008

American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine et al. Consensus statement on the worldwide standardization of the HbA1c measurement. Diabetologia, 2007

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes –2010. Diabetes Care 33(Suppl 1), 2010

Heinrichs HR. HbA1c - Glycated hemoglobin and diabetes mellitus. Bremen, INI-MED Verlag AG, 2009

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2015

M. PRÁZNÝ, J. SKRHA1, Z. LÍMANOVÁ, Z. VANÍCKOVÁ,, J. HILGERTOVÁ, J. PRÁZNÁ , M. JARESOVÁ, I. STRÍZ, Screening for Associated Autoimmunity in Type 1 Diabetes Mellitus With Respect To Diabetes Control, Physiol. Res. 54, 2005

Erlich H, Valdes AM, Noble J et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. Diabetes, 2008

Dalapicola M M, IMPACT OF DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN HEMODIALYSIS, Revista Saúde e Desenvolvimento, 2013

Haber E P,Curi R, Carvalho C R O, Carpinelli, A R, Secreção da Insulina: Efeito Autócrino da Insulina e Modulação por Ácidos Graxos, 2001

Paiva M C, O papel fisiológico da insulina e dos hormônios contrarregulatórios na homeostase glicêmica, 2014

José B.C. Carvalheira, Henrique G. Zecchin e Mario J.A. Saad, Vias de Sinalização da Insulin, Arq Bras Endocrinol Metab vol.46, 2002

Machado U F; Schaan B D¹; Seraphim P M, Glucose transporters in the metabolic syndrome, 2006

FU, Z.; GILBERT, E. R.; LIU, D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Curr Diabetes Rev*; 9 (1): 25-53, 2013

Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM? *Diabetes*. 1994; 43:735-40. 23. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009.

Alan R. Saltiel, Life Sciences Institute, Departments of Internal Medicine and Molecular and Integrative Physiology, University of Michigan, USA, Insulin Resistance in the Defense against Obesity, *Cell Metabolism*, 2012

Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev*, 2007

Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001

Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of White adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004

Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2005

Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005

Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 2007

Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y, Sue A, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes, 2011

The role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity and diabetes, Nina Stachowicz, Anna Kiersztan, Zakład Regulacji, Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, 2013

Diabetes, obesity and gut microbiota, Amandine Everard, M.Sc., Pharm, Patrice D. Cani, PhD, Professor Université catholique de Louvain, WELBIO (Walloon Excellence in Life sciences and Bioechnology), Louvain Drug Research Institute, Metabolism and Nutrition Research Group, Av. E. Mounier, 73 Box B1.73.11, B-1200 Brussels, Belgium, 2013

Sociedade Brasileira de Diabetes disponível em <<http://www.diabetes.org.br/para-o-publico/complicacoes/complicacoes-do-diabetes>> acesso em Agosto de 2017

American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. Diabetes Care, 2017

Microalbuminúria como marcador precoce de comprometimento da função renal- Fernando Antonio de Almeida Professor Titular de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Rev Bras Hipertens vol 8, 2001

Doenças cardiovasculares e diabetes Disponível em <<http://www.fleury.com.br/saude-em-dia/artigos/pages/doenca-cardiovascular-e-diabetes.aspx>> acesso em novembro 2017

Doença Vascular Periférica DVP – disponível em <<http://www2.unifesp.br/denf/NIE/PEDIABETICO/mestradositecopia/pages/dvp.htm>> acesso em novembro 2017

SBD – Sociedade Brasileira de Diabtes, Diabetes e doença renal crônica, 2014 – disponível em <<http://www.diabetes.org.br/publico/artigos-sobre-diabetes/59-diabetes-e-doenca-renal-cronica>> acesso em novembro 2017

U.S. Renal Data System (2011). USRDS 2011 Annual Data Report: Chapter: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics and Treatment Modalities. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2011

Sesso RC, Lopes AA, Thome FS et al. [Report of the Brazilian Chronic Dialysis Census 2012]. J Bras Nefrol, 2014

Murussi, M. et al., Nefropatia diabética no diabetes melito tipo 2: fatores de risco e prevenção . Arq Bras Endocrinol Metab, 2003

Júnia H. P. Barbosa Suzana L. Oliveira Luci Tojal e Seara, O Papel dos Produtos Finais da Glicação Avançada (AGEs) no Desencadeamento das Complicações Vasculares do Diabetes, UFAL, Arq Bras Endocrinol Metab, 2008

Dagogo-Jack S. Complications of diabetes mellitus. ACP Medicine, 2010

Lopes de Faria JB. Atualização em fisiologia e fisiopatologia: Patogênese da nefropatia diabética. J Bras Nefrol, 2001

O'Meara YM, Brady HR, Brenner BM. Glomerulopathies associated with multisystem diseases. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser, SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. International Edition. New York: McGraw-Hill; 2001

Patrícia Paz Cabral de Almeida Salgado; Augusto César Soares dos Santos Júnior; Munira Martins de Oliveira; Mariana Guimarães Penido; Nereida Faria Santana; Ana Cristina Simões e Silva, Physiopathology of diabetic nephropathy, Brasil, 2003

Hiroyuki Kasajima, Shin-ichiro Yamagishi, Satoshi Sugai, Norito Yagihashi, Soroku Yagihashi, Enhanced in situ expression of aldose reductase in peripheral nerve and renal glomeruli in diabetic patients, Virchows Archiv Vol. 439, 2001

Tuñón J, Ruiz-Ortega M, Egido J., Regulation of matrix proteins and impact on vascular structure, Current Hypertension Reports vol. 2, 2000

Nefropatia diabética: aspectos laboratoriais da determinação da albuminúria – Gustavo Müller Lara, UFRS, 2006

Caramori, M.L., P. Fioretto, and M. Mauer, The need for Early predictors of Diabetic Nephropathy Risk. Is Albumin Excretion Rate Sufficient? Diabetes, 2000

Gross, J.L., et al., Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care, 2005

Incerti, J., et al., Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant*, 2005

Pfab, T., et al., Rapid immunochromatographic strip test for the detection of albuminuria and brief literature review on albuminuria screening *Eur J Med Res*, 2006

Kawali, C., A., Andriolo, and S.R. Ferreira, Comparison of methods for urinary albumin determination in patients with type 1 diabetes. *Braz J Med Biol Res*, 2002

MS – Ministério da Saúde - DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O CUIDADO AO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA, 2014, Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf> acesso em novembro 2017

GRENFELL A: Clinical management of diabetic nephropathy In: *Pickup*, 2003

Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J Nephrol*, 2010

Kirsztajn GM. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. *J Bras Patol Med Lab*, 2007

Agnieszka Żyłka, Agnieszka Gala-Błądzińska, Katarzyna Rybak, Paulina Dumnicka, Ryszard Drożdż, Beata Kuśnierz-Cabala, et al. Role of new biomarkers for the diagnosis of nephropathy associated with diabetes type 2 *FOLIA MEDICA CRACOVIENSIA*, 2015

Leandro Nishikawa Gonçalves; Mônica Maria Bastos Paoliello; Vanderly Janeiro; Miguel Machinski Junior, N-acetyl- β -D-glucosaminidase as an early biomarker of renal dysfunction due to occupational exposure to inorganic lead, *J Bras Patol Med Lab*, v. 44, n. 4, 2008

Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T, Hisagi M, et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2012

Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers*, 2011

ROYAKKERS, A. A. N. M.; KOREVAAR, J. C.; VAN SUIJLEN, J. D. E.; HOFSTRA, L. S.; KUIPER, M. A.; SPRONK, P. E.; SCHULTZ, M. J.; BOUMAN, C. S. C. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Medicine*, Berlin, v. 37, p. 493-501, 2011

SCHWARTZ, G. J.; FURTH, S. L. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, Berlin, v. 22, n. 11, p. 1839-48, 2007

Mussap, M.; Plebanil, M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, Boca Raton, v. 41, n. 5-6, p. 467-550, 2004

Lamb E, Stowe H. Rheumatoid factor can interfere with cystatin C measurement. *Ann ClinBiochem*, 2003

Cordeiro V F, UECE, Estudo comparativo entre a cistatina c e a creatinina como marcadores da taxa de filtração glomerular em crianças portadoras de nefropatias, 2007

Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care*, 2010

Funaoka H , Kanda t , Fujii H , Proteína intestinal de ligação de ácidos graxos (I-FABP) como um novo biomarcador para doenças intestinais, 2010

Petermann A, Floege J. Podocyte damage resulting in podocyturia: a potential diagnostic marker to assess glomerular disease activity. *Nephron Clin Pract*, 2007
Vogelmann SU, Nelson WJ, Myers BD, Lemley KV. Urinary excretion of viable podocytes in health and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003

Mathieson PW, What has the immune system got against the glomerular podocyte? *Clin Exp Immunol*, 2003

Yu D, Petermann A, Kunter U, Rong S, Shankland SJ, Floege J. Urinary podocyte loss is a more specific marker of ongoing glomerular damage than proteinuria. *J Am Soc Nephrol*, 2005

Camici M. Urinary detection of podocyte injury. *Biomed Pharmacother*, 2007