

ALTERAÇÕES DOS MARCADORES RENAIIS EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: ÊNFASE NA NEFROPATIA DIABÉTICA E SUA DETECÇÃO PRECOCE

CHANGES IN RENAL MARKERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: EMPHASIS ON DIABETIC NEPHROPATHY AND ITS EARLY DETECTION

CAMBIOS EN LOS MARCADORES RENALES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS: ÉNFASES EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA Y SU DETECCIÓN TEMPRANA

Ana Paula de Andrade Barbosa¹

Tiago Gama de Jesus²

Letícia Gabriela dos Santos³

Nataly Leal Silva Ferreira⁴

Rebeca Prazeres Santos⁵

Rosemília Ribeiro da Cunha⁶

RESUMO: Esse artigo buscou revisar a literatura científica acerca dos biomarcadores renais em pacientes com diabetes mellitus, com ênfase na nefropatia diabética e na detecção precoce das alterações da função renal. Trata-se de uma revisão narrativa, de natureza descritiva e abordagem qualitativa, realizada por meio da busca de artigos nas bases PubMed e SciELO, entre os meses de fevereiro e março de 2026, utilizando descritores relacionados à nefropatia diabética, biomarcadores renais e diagnóstico precoce, sendo selecionados 11 estudos relevantes para análise. O estudo evidenciou que os marcadores tradicionais, como albuminúria e taxa de filtração glomerular, apresentam limitações importantes na detecção precoce da doença, uma vez que alterações estruturais podem ocorrer antes de alterações detectáveis nesses parâmetros. Em contrapartida, biomarcadores emergentes, como NGAL, KIM-1, cistatina C, além de marcadores inflamatórios, oxidativos e abordagens baseadas em tecnologias “ômicas”, demonstram maior sensibilidade para identificar lesões iniciais e compreender os mecanismos fisiopatológicos da doença. Conclui-se que, apesar do potencial promissor, a aplicação clínica desses biomarcadores ainda enfrenta desafios, como a necessidade de padronização e validação, sendo fundamental o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais sensíveis e precoces para a nefropatia diabética.

Palavras-chave: Nefropatia diabética. Biomarcadores renais. Diagnóstico precoce.

¹Discente do curso Farmácia na UNIVERSIDADE SALVADOR – UNIFACS.

²Discente do curso Farmácia na UNIVERSIDADE SALVADOR – UNIFACS.

³Discente do curso Farmácia na UNIVERSIDADE SALVADOR – UNIFACS.

⁴Discente do curso Farmácia na UNIVERSIDADE SALVADOR – UNIFACS.

⁵ Discente do curso Farmácia na UNIVERSIDADE SALVADOR – UNIFACS.

⁶Orientadora: Mestre em Farmácia pela Faculdade da Farmácia - UFBA(2019), Docente do curso de Graduação em Farmácia na UNIVERSIDADE SALVADOR – UNIFACS.

ABSTRACT: This article aimed to review the scientific literature on renal biomarkers in patients with diabetes mellitus, with an emphasis on diabetic nephropathy and the early detection of alterations in renal function. It is a narrative review, descriptive in nature and with a qualitative approach, conducted through a search of articles in the PubMed and SciELO databases between February and March 2026, using descriptors related to diabetic nephropathy, renal biomarkers, and early diagnosis. Eleven relevant studies were selected for analysis. The study showed that traditional markers, such as albuminuria and glomerular filtration rate, have significant limitations in the early detection of the disease, since structural alterations can occur before detectable changes in these parameters. In contrast, emerging biomarkers, such as NGAL, KIM-1, cystatin C, as well as inflammatory and oxidative markers and approaches based on "omics" technologies, demonstrate greater sensitivity in identifying early lesions and understanding the pathophysiological mechanisms of the disease. In conclusion, despite their promising potential, the clinical application of these biomarkers still faces challenges, such as the need for standardization and validation. The development of more sensitive and earlier diagnostic strategies for diabetic nephropathy is fundamental.

Keywords: Diabetic nephropathy. Renal biomarkers. Early diagnosis.

RESUMEN: Este artículo tuvo como objetivo revisar la literatura científica sobre biomarcadores renales en pacientes con diabetes mellitus, con énfasis en la nefropatía diabética y la detección temprana de alteraciones en la función renal. Se trata de una revisión narrativa, descriptiva y cualitativa, realizada mediante una búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed y SciELO entre febrero y marzo de 2026, utilizando descriptores relacionados con nefropatía diabética, biomarcadores renales y diagnóstico precoz. Se seleccionaron once estudios relevantes para el análisis. El estudio mostró que los marcadores tradicionales, como la albuminuria y la tasa de filtración glomerular, presentan limitaciones significativas en la detección precoz de la enfermedad, ya que pueden producirse alteraciones estructurales antes de que se detecten cambios en estos parámetros. Por el contrario, los biomarcadores emergentes, como NGAL, KIM-1, cistatina C, así como los marcadores inflamatorios y oxidativos y los enfoques basados en tecnologías ómicas, demuestran una mayor sensibilidad para identificar lesiones precoces y comprender los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. En conclusión, a pesar de su prometedor potencial, la aplicación clínica de estos biomarcadores aún enfrenta desafíos, como la necesidad de estandarización y validación. El desarrollo de estrategias de diagnóstico más sensibles y precoces para la nefropatía diabética es fundamental.

Palabras clave: Nefropatía diabética. Biomarcadores renales. Diagnóstico precoz.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus constitui um importante problema de saúde pública global, afetando aproximadamente 537 milhões de pessoas em 2021, com projeções que indicam um aumento para 643 milhões até 2030. Entre suas complicações crônicas, destaca-se a nefropatia diabética, que acomete cerca de 30-40% dos indivíduos diabéticos, configurando-se como uma das principais causas de doença renal crônica e insuficiência renal terminal em nível mundial (RICO-FONTALVO et al., 2023; PERSSON; ROSSING, 2018; CURRIE et al., 2014).

A nefropatia diabética apresenta caráter progressivo e resulta de mecanismos multifatoriais complexos, envolvendo alterações hemodinâmicas, metabólicas e inflamatórias que atuam de forma integrada na fisiopatologia da doença. Esses processos contribuem para o desenvolvimento de lesões estruturais e funcionais renais, incluindo alterações glomerulares e tubulointersticiais, culminando na perda progressiva da função renal (LIU; FENG; TANG, 2022; RICO-FONTALVO et al., 2023).

Tradicionalmente, o diagnóstico e o monitoramento da nefropatia diabética baseiam-se na avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) e na detecção de albuminúria, especialmente na forma de microalbuminúria, amplamente utilizada como marcador clínico inicial de lesão renal (LEE; CHOI, 2015). No entanto, evidências crescentes demonstram limitações importantes desses parâmetros, uma vez que alterações estruturais renais podem preceder mudanças detectáveis nesses marcadores, além da existência de formas não albuminúricas da doença (KARIMI et al., 2024; PERSSON; ROSSING, 2018).

Nesse contexto, biomarcadores urinários e séricos têm sido amplamente investigados como ferramentas complementares para a detecção precoce da nefropatia diabética, com potencial para identificar alterações renais em estágios iniciais da doença (RICO-FONTALVO et al., 2023; KARIMI et al., 2024). Dentre esses, destaca-se o NGAL (lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos), que tem sido proposto como marcador sensível de lesão tubular precoce, apresentando evidências consistentes provenientes de estudos observacionais (TANG et al., 2019). Apesar do potencial promissor desses biomarcadores, sua aplicação clínica ainda é limitada, sobretudo em função da necessidade de validação em estudos longitudinais e da ausência de padronização metodológica (UWAEZUOKE, 2017; RICO-FONTALVO et al., 2023).

Paralelamente, abordagens baseadas em tecnologias “ômicas”, como a metabolômica, têm emergido como estratégias inovadoras na investigação da nefropatia diabética, possibilitando a identificação de perfis metabólicos associados ao desenvolvimento e à progressão da doença (LUO; ZHANG; QIN, 2024). Além disso, análises bibliométricas evidenciam um crescimento expressivo da produção científica relacionada a biomarcadores nessa área, com destaque para a expansão de estudos voltados à identificação de novos alvos diagnósticos e terapêuticos (LI et al., 2024).

Apesar desses avanços, a incorporação desses biomarcadores na prática clínica ainda enfrenta desafios significativos, incluindo a necessidade de validação robusta, padronização de

métodos analíticos e melhor definição de sua aplicabilidade clínica (UWAEZUOKE, 2017; RICO-FONTALVO et al., 2023). Dessa forma, permanece a necessidade de desenvolvimento de estratégias mais sensíveis e específicas para a detecção precoce da nefropatia diabética.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura acerca dos biomarcadores renais em pacientes com diabetes mellitus, com ênfase na nefropatia diabética e em sua detecção precoce. Busca-se analisar criticamente os marcadores tradicionais e emergentes, bem como discutir suas limitações, aplicabilidade clínica e perspectivas futuras.

MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa de literatura, de natureza descritiva e abordagem qualitativa. Esse tipo de pesquisa tem como objetivo reunir e analisar evidências científicas disponíveis sobre determinado tema, permitindo a compreensão do conhecimento atual na área estudada. Neste trabalho, a revisão foi conduzida com a finalidade de analisar as alterações dos marcadores renais em pacientes com diabetes mellitus, com ênfase na nefropatia diabética e na importância da detecção precoce das alterações da função renal.

A busca dos artigos científicos foi realizada nas bases de dados PubMed e SciELO, amplamente utilizadas na área da saúde e reconhecidas pela relevância das publicações científicas indexadas. As buscas foram realizadas entre os meses de fevereiro e março de 2026.

Para a identificação dos estudos, foram utilizadas palavras-chave relacionadas ao tema da pesquisa, tanto em português quanto em inglês. Entre os principais termos utilizados destacam-se: nefropatia diabética, marcadores renais, biomarcadores urinários, função renal, diagnóstico precoce, diabetic nephropathy, diabetic kidney disease, renal biomarkers, urinary biomarkers, early detection, NGAL e cystatin C. A utilização dessas palavras-chave possibilitou a identificação de estudos científicos relacionados ao diagnóstico e monitoramento da nefropatia diabética, bem como aos principais biomarcadores utilizados na avaliação da função renal em pacientes com diabetes mellitus.

Foram incluídos na revisão artigos científicos disponíveis em texto completo, publicados em periódicos indexados nas bases PubMed ou SciELO, no período de 2014 a 2024, que abordassem marcadores renais relacionados ao diagnóstico ou acompanhamento da nefropatia diabética em pacientes com diabetes mellitus. Esse recorte temporal de 10 anos foi adotado com o objetivo de contemplar evidências científicas recentes e relevantes sobre o tema.

Optou-se pela inclusão de artigos publicados na língua inglesa em razão da predominância desse idioma na comunicação científica internacional, especialmente em áreas como nefrologia e biomarcadores renais. Além disso, observou-se uma limitação de estudos nacionais específicos e atualizados que abordassem, de forma aprofundada, a temática proposta, o que direcionou a seleção para artigos internacionais. Ainda assim, reconhece-se a importância da produção científica nacional sobre o tema.

Foram excluídos da análise artigos duplicados, estudos que não apresentavam relação direta com o tema da pesquisa, bem como publicações que não abordavam marcadores renais ou aspectos relacionados ao diagnóstico da nefropatia diabética. Também foram desconsiderados resumos de congressos, cartas ao editor e editoriais sem dados científicos relevantes.

A seleção dos artigos foi realizada por meio da análise dos títulos e resumos dos estudos identificados, seguida da leitura na íntegra dos trabalhos considerados mais relevantes, permitindo a avaliação detalhada de seus conteúdos. Ao final do processo, foram incluídos 11 artigos científicos para compor a revisão, sendo a maioria proveniente da base PubMed e um identificado na base SciELO, o que reflete a maior concentração de estudos internacionais sobre o tema.

Por fim, os artigos selecionados foram analisados de forma detalhada, considerando os principais marcadores renais descritos na literatura, sua relação com o desenvolvimento da nefropatia diabética e sua importância na detecção precoce das alterações da função renal em pacientes com diabetes mellitus. A partir dessa análise, foi realizada uma síntese descritiva das evidências encontradas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Limitações dos Marcadores Tradicionais no Diagnóstico da Nefropatia Diabética

A albuminúria, a creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular (TFG) são usadas há muito tempo como marcadores principais no diagnóstico da nefropatia diabética, porém apresentam limitações quanto ao diagnóstico precoce, sendo um dos maiores fatores de agravamento da condição. A albuminúria pode não estar presente em fases iniciais de alterações estruturais renais, como o espessamento da membrana basal glomerular, a expansão mesangial e a perda de podócitos, e não detecta todos os casos precoces da lesão renal, além de poder não apresentar alterações em indivíduos normoalbuminúricos e não ser um marcador específico, podendo indicar lesões referentes a infecções, exercícios físicos e doenças cardiovasculares (LEE

e CHOI, 2015; KARIMI et al., 2024). Além disso, a lesão tubular pode ocorrer de forma precoce e independente, com alterações como hipertrofia tubular e fibrose intersticial contribuindo para a progressão da disfunção (LIU et al, 2022). De modo semelhante, a detecção da doença pela medição de creatinina pode ocorrer apenas após perda funcional significativa dos néfrons, devido a baixa sensibilidade no início da condição. Muitos pacientes apresentam dano renal estrutural antes mesmo da detecção de algum desses marcadores, o que evidencia a limitação do método em diagnósticos precoces (KARIMI et al., 2024).

A análise bibliométrica conduzida por Li Q. A. (2024) evidencia que a pesquisa sobre biomarcadores na nefropatia diabética apresentou crescimento contínuo entre 1995 e 2023, com aceleração significativa a partir de 2015. Esse aumento está associado ao maior interesse global em doenças crônicas não transmissíveis e à busca por estratégias de diagnóstico precoce. O estudo identificou a participação de 1.861 instituições em 76 países, com destaque para a China em volume de publicações e para centros de pesquisa europeus e norte-americanos em impacto científico. Também foram apontados marcos temporais importantes (2005, 2013 e 2017), relacionados a publicações altamente citadas que contribuíram para avanços conceituais na área, incluindo critérios diagnósticos e o papel de microRNAs.

Esses achados reforçam que os marcadores tradicionais não refletem adequadamente o dano estrutural inicial, destacando a importância de biomarcadores capazes de identificar essas alterações precoces nos diferentes compartimentos renais. Com isso, destaca-se que a identificação de biomarcadores deve estar diretamente associada à detecção de alterações estruturais específicas, como lesão podocitária, expansão mesangial e dano tubular, uma vez que essas alterações precedem as manifestações clínicas tradicionais. Assim, biomarcadores que refletem diretamente alterações morfológicas renais apresentam maior potencial para o diagnóstico precoce da nefropatia diabética, superando as limitações dos marcadores funcionais convencionais (LIU et al, 2022).

Abordagens Ômicas e Novas Estratégias Diagnósticas

Diante dessas limitações, diversos biomarcadores séricos e urinários têm sido investigados, uma vez que apresentam maior sensibilidade na identificação de alterações renais iniciais e refletem os múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na doença renal diabética. Nesse contexto, abordagens baseadas em tecnologias “ômicas”, como a proteômica e a metabolômica, têm emergido como ferramentas promissoras na identificação de biomarcadores precoces da nefropatia diabética. A análise de perfis proteicos e metabólicos

urinários permite a detecção simultânea de múltiplas alterações moleculares associadas à lesão renal, incluindo modificações em metabólitos de baixo peso molecular, como aminoácidos (glicina, serina, fenilalanina e tirosina) e seus derivados, refletindo de forma mais abrangente os processos fisiopatológicos envolvidos, mesmo em estágios iniciais da doença (UWAEZUOKE, 2017; LUO et. al., 2024). O avanço de técnicas analíticas de alta sensibilidade, como espectrometria de massas (LC-MS e GC-MS) e ressonância magnética nuclear (NMR), aliado ao uso de ferramentas de bioinformática e aprendizado de máquina, tem possibilitado a integração de grandes volumes de dados moleculares, permitindo a identificação de assinaturas metabólicas e proteicas com maior capacidade preditiva em comparação aos biomarcadores tradicionais.

Nesse contexto, destaca-se que a abordagem metabolômica não se limita à análise de biomarcadores isolados, mas à identificação de padrões metabólicos integrados, capazes de refletir de forma mais precisa as alterações sistêmicas associadas à nefropatia diabética. Essas assinaturas metabólicas representam a interação dinâmica entre diferentes vias bioquímicas, permitindo uma caracterização mais sensível e específica da doença, especialmente em estágios iniciais. Adicionalmente, a interpretação desses perfis tem evoluído para a análise de vias metabólicas específicas, nas quais alterações coordenadas em processos como o metabolismo energético, lipídico e de aminoácidos fornecem uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos da doença. Por fim, essa abordagem integrada contribui para o aumento da sensibilidade diagnóstica e na identificação de potenciais alvos terapêuticos, à estratificação de risco e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas, representando uma transição de um modelo baseado em marcadores isolados para uma avaliação sistêmica e personalizada da progressão da doença (LUO et. al., 2024, LI Q. A., 2024).

Biomarcadores Glomerulares

Além das abordagens globais baseadas em ômicas, diversos biomarcadores específicos têm sido investigados. No contexto da lesão glomerular, a transferrina urinária destaca-se por sua maior facilidade de filtração em comparação à albumina, podendo ser detectada precocemente (LEE e CHOI, 2015). A presença de imunoglobulina G (IgG), transferrina e ceruloplasmina na urina indica aumento da permeabilidade glomerular, sugerindo comprometimento da barreira de filtração. Além disso, biomarcadores relacionados à integridade dos podócitos, como nefrina, podocalixina, WTI, sinaptopodina e podocina, têm

sido associados à lesão podocitária, podendo ser detectados antes do aparecimento da proteinúria (LEE e CHOI, 2015; KARIMI et al., 2024). O VEGF também se relaciona à disfunção endotelial glomerular e ao aumento da permeabilidade vascular em estágios iniciais da doença (ZHANG et al., 2018; LEE e CHOI, 2015).

Apesar dos avanços na identificação de novos biomarcadores e no desenvolvimento de abordagens baseadas em tecnologias “ômicas”, esses métodos ainda não foram incorporados à prática clínica rotineira, permanecendo predominantemente em fase de investigação. Nesse contexto, o diagnóstico da nefropatia diabética ainda se baseia, majoritariamente, na avaliação da albuminúria e da taxa de filtração glomerular, o que evidencia a lacuna entre o conhecimento científico atual e sua aplicação clínica. Entretanto, a incorporação futura desses biomarcadores e perfis integrados poderá contribuir para uma abordagem mais precoce e personalizada da doença (PERSSON et al., 2018).

Adicionalmente, componentes da matriz extracelular da membrana basal glomerular, como laminina, proteoglicanos ricos em heparan sulfato e outros glicosaminoglicanos, também têm sido associados à integridade da barreira de filtração. Alterações nesses constituintes estruturais contribuem para a perda de seletividade glomerular e aumento da permeabilidade, podendo refletir dano precoce à membrana basal antes mesmo do aparecimento de alterações clínicas evidentes (UWAEZUOKE, 2017; CURRIE et al., 2014).

Biomarcadores de Disfunção Endotelial

A lesão das células endoteliais desempenha papel fundamental na alteração da permeabilidade da membrana de filtração glomerular, sendo o fator de von Willebrand (vWF) um importante marcador dessa disfunção, com níveis plasmáticos elevados em pacientes diabéticos e, especialmente, naqueles com nefropatia diabética, indicando seu potencial no diagnóstico precoce da doença. A hiperglicemia também contribui para o agravamento da lesão endotelial ao aumentar a expressão de moléculas de adesão, como a ICAM-1, cujos níveis plasmáticos elevados têm sido associados à presença de nefropatia diabética, reforçando seu papel como marcador de disfunção endotelial. Além disso, mediadores vasoativos como a endotelina-1 (ET-1) estão envolvidos na disfunção endotelial e na regulação do tônus vascular renal, promovendo vasoconstrição e aumento da pressão intraglomerular, o que contribui para a progressão da lesão renal, reforçando seu papel como marcador de disfunção endotelial (ZHANG et al., 2018).

Biomarcadores de Lesão Tubular

A lesão tubular representa outro componente fundamental na fisiopatologia da doença renal diabética. Biomarcadores urinários como NGAL e NAG têm sido associados à lesão tubular precoce, frequentemente detectáveis antes de alterações na albuminúria, indicando a presença de lesão renal em fases subclínicas da doença (LEE e CHOI, 2015, TANG et al., 2019). TANG et al. (2019) ressalta que o NGAL é produzido e liberado pelas células epiteliais dos túbulos renais em resposta a processos de injúria, especialmente aqueles relacionados ao estresse oxidativo e à inflamação. Além disso, evidenciam que os níveis de NGAL apresentam correlação significativa com parâmetros clínicos de progressão da doença, como o aumento da albuminúria e a redução da TFG. Esse achado amplia sua aplicabilidade, indicando que o NGAL não apenas atua como marcador precoce de lesão renal, mas também como potencial indicador prognóstico da evolução da doença. Outros marcadores, como KIM-1, RBP e α_1 -microglobulina, refletem disfunção tubular, evidenciando comprometimento da reabsorção proteica e dano estrutural dos túbulos renais (LEE e CHOI, 2015).

Mecanismos Fisiopatológicos da Nefropatia Diabética

A hiperglicemia é o principal fator desencadeante da cascata fisiopatológica da nefropatia diabética, atuando de forma interdependente com alterações hemodinâmicas e inflamatórias, promovendo a ativação de vias metabólicas como a formação de produtos de glicação avançada (AGEs), a via do polioliol, a ativação da proteína quinase C e do sistema renina-angiotensina (CURRIE et al., 2014; LI Q. A., 2024). Esses mecanismos resultam no aumento do estresse oxidativo, inflamação e fibrose, sendo determinantes para a progressão da doença.

Alterações hemodinâmicas também contribuem para o desenvolvimento da doença, incluindo fenômenos como hiperfiltração glomerular e aumento da pressão intraglomerular, que precedem alterações estruturais mais evidentes e estão associados à progressão da nefropatia diabética. Nesse contexto, o angiotensinogênio urinário tem sido descrito como marcador da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, podendo ser detectado precocemente e associado a alterações inflamatórias e hemodinâmicas no tecido renal (LEE e CHOI, 2015; UWAEZUOKE, 2017).

Inflamação e Estresse Oxidativo

A inflamação crônica e o estresse oxidativo configuram-se como processos centrais, associados ao recrutamento e à infiltração de células inflamatórias no tecido renal, como macrófagos e neutrófilos, que amplificam a resposta inflamatória local por meio da liberação de citocinas e quimiocinas (UWAEZUOKE, 2017). Esses processos são, em parte, mediados pela ativação de vias intracelulares, como o fator nuclear kappa B (NF- κ B), que atua como regulador central da resposta inflamatória, promovendo a expressão de citocinas, como IL-6, IL-8 e TNF- α , além de seus receptores solúveis TNFR₁ e TNFR₂, associados ao agravamento da disfunção renal e à redução da TFG (RICO-FONTALVO et al., 2023; LEE e CHOI, 2015; KARIMI et al., 2024).

O aumento do estresse oxidativo também está relacionado à ativação de enzimas como a NADPH oxidase, uma das principais fontes de espécies reativas de oxigênio (ROS) no tecido renal, contribuindo diretamente para o dano celular, a progressão da doença e a indução de processos apoptóticos em células renais (RICO-FONTALVO et al., 2023; LEE e CHOI, 2015). Paralelamente, marcadores como o 8-OHdG refletem dano oxidativo ao DNA e estão associados ao desenvolvimento da nefropatia diabética (KARIMI et al., 2024).

Além disso, a disfunção de mecanismos intracelulares de homeostase, como a autofagia, tem sido implicada na fisiopatologia da doença, estando relacionada à ativação da via mTOR e à redução da atividade da AMPK, o que favorece o acúmulo de proteínas danificadas e o agravamento do dano celular (TANG et al., 2019). O estresse do retículo endoplasmático, decorrente do acúmulo de proteínas mal dobradas, também contribui para a ativação de vias inflamatórias e apoptóticas, intensificando a lesão renal (LEE e CHOI, 2015).

Adicionalmente, biomarcadores de dano oxidativo a proteínas e lipídios, como pentosidina, produtos proteicos de oxidação avançada (AOPP), 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH), F₂-isoprostano e 4-hidroxi-nonenal (HNE), apresentam níveis aumentados em pacientes com nefropatia diabética, reforçando o papel do estresse oxidativo na fisiopatologia e progressão da doença (ZHANG et al., 2018).

O estresse oxidativo desempenha papel central na nefropatia diabética, destacando o potencial de biomarcadores relacionados ao sistema antioxidante e à peroxidação lipídica como indicadores precoces de dano renal. Nesse contexto, a glutatona S-transferase (GST), enzima envolvida na desintoxicação celular, apresenta níveis elevados em condições de hiperglicemia,

refletindo uma resposta adaptativa ao aumento do estresse oxidativo. Evidências experimentais e clínicas demonstram que a elevação da atividade da GST, associada ao aumento de marcadores de peroxidação lipídica, como o malondialdeído (MDA, está relacionada à progressão da nefropatia diabética, podendo inclusive correlacionar-se com seus estágios iniciais (ZHANG et al., 2018).

Biomarcadores Inflamatórios e Imunológicos

Marcadores inflamatórios de origem macrófagica também têm sido associados à progressão da nefropatia diabética, destacando-se a quitotriosidase (CHIT₁) e a glicoproteína da cartilagem 40 (YKL-40), ambas relacionadas à ativação de macrófagos e neutrófilos. ZHANG et al. (2018) demonstram que seus níveis estão significativamente elevados em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, aumentando progressivamente conforme os estágios da doença e correlacionando-se com parâmetros clínicos como a albuminúria. Esses achados sugerem que tais biomarcadores refletem a atividade inflamatória renal, sendo a CHIT₁ considerada mais sensível e específica, especialmente na detecção de microalbuminúria persistente, o que reforça seu potencial como marcador precoce de dano renal.

Alterações Metabólicas e Lipídicas

Alterações no metabolismo lipídico também desempenham papel relevante na fisiopatologia da doença renal diabética. Biomarcadores lipídicos e metabólicos indicam que disfunções metabólicas sistêmicas podem influenciar diretamente o comprometimento tubular e glomerular. Nesse contexto, o L-FABP e H-FABP destacam-se como biomarcador tubular associado ao metabolismo lipídico, cuja elevação reflete estresse celular e lesão precoce dos túbulos renais, especialmente em condições de dislipidemia associada ao diabetes (RICO-FONTALVO et al., 2023; ZHANG et al., 2018).

Fibrose e Remodelamento da Matriz Extracelular

A progressão da doença está intimamente relacionada a processos de fibrose e remodelamento da matriz extracelular. O TGF- β ₁ é reconhecido como um dos principais mediadores da fibrose renal, enquanto componentes estruturais como colágeno tipo IV e fibronectina estão associados a alterações morfológicas e à progressão da lesão renal (LEE e CHOI, 2015). Nesse contexto, as metaloproteinases de matriz (MMPs) e seus inibidores teciduais (TIMPs) desempenham papel fundamental na regulação do remodelamento da matriz

extracelular, sendo o desequilíbrio entre essas moléculas associado ao acúmulo de matriz e à progressão da fibrose renal (CURRIE et al., 2014).

Adicionalmente, biomarcadores associados às vias de sinalização do TGF- β , como o SMAD1, têm sido relacionados à expansão mesangial e à progressão das alterações estruturais glomerulares, reforçando seu potencial como indicador precoce de dano renal estrutural (LIU et al, 2022).

Além disso, o fator derivado do epitélio pigmentar (PEDF) está envolvido na formação da matriz extracelular e na regulação do fator de crescimento endotelial vascular. Estudos demonstram que seus níveis estão reduzidos no tecido renal de camundongos diabéticos, sugerindo um possível efeito protetor contra lesões microvasculares, enquanto níveis urinários elevados em pacientes com nefropatia diabética indicam seu potencial como biomarcador eficaz da doença (ZHANG et al., 2018).

Biomarcadores Séricos

No âmbito dos biomarcadores séricos, a cistatina C tem demonstrado maior sensibilidade em comparação à creatinina na avaliação da função renal em estágios iniciais. Outros marcadores, como adiponectina, proteína C reativa, netrin-1 e osteopontina, refletem processos inflamatórios, fibrose e alterações metabólicas, ampliando a compreensão da complexidade fisiopatológica da doença (RICO-FONTALVO et al., 2023; LEE e CHOI, 2015; KARIMI et al., 2024).

O ligante CD40 solúvel (sCD40L) desempenha papel importante na regulação da resposta inflamatória por meio de sua ligação ao CD40. Estudos demonstram que pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e complicações microangiopáticas, como nefropatia diabética, retinopatia e neuropatia, apresentam níveis séricos significativamente mais elevados de sCD40L em comparação tanto com pacientes sem complicações quanto com indivíduos saudáveis. Além disso, mesmo pacientes diabéticos sem essas complicações exibem concentrações aumentadas em relação a controles saudáveis. Evidências também indicam que os níveis séricos de sCD40L estão diretamente associados à gravidade do dano renal e ao grau de controle glicêmico (ZHANG et al., 2018).

Biomarcadores Genéticos e Moleculares

Biomarcadores genéticos e moleculares têm emergido como ferramentas promissoras para diagnóstico e monitoramento clínico. A análise de mRNA urinário permite identificar a expressão de proteínas relacionadas aos podócitos, como podocalixina, sinaptopodina, α -actinina-4 e podocina, podendo atuar como indicadores precoces de lesão podocitária. Entretanto, essa abordagem apresenta limitações, como a instabilidade do mRNA na urina e sua suscetibilidade à degradação por RNAses. A expressão aumentada de microRNAs, como miR-21 e miR-216a, tem sido associada à progressão da doença e ao declínio da função renal, sugerindo seu potencial como marcadores prognósticos (LEE e CHOI, 2015).

Aplicação Clínica e Perspectivas Futuras

Adicionalmente, os biomarcadores não se restringem ao diagnóstico e prognóstico, podendo também ser utilizados na avaliação da resposta terapêutica. Nesse contexto, a redução de marcadores inflamatórios e de lesão tubular, como TNFR1, IL-6 e KIM-1, tem sido observada em pacientes tratados com inibidores de SGLT2, indicando melhora dos processos patológicos subjacentes (RICO-FONTALVO et al., 2023).

A combinação de biomarcadores aumenta a precisão diagnóstica em comparação com o uso isolado de marcadores tradicionais. A integração de biomarcadores urinários e séricos permite avaliar simultaneamente diferentes aspectos da lesão renal, incluindo inflamação, dano tubular e comprometimento glomerular (KARIMI et al., 2024). Essas evidências reforçam a necessidade da combinação de marcadores na detecção da nefropatia diabética, aumentando assim a precisão diagnóstica e possibilitando uma intervenção precoce. Entretanto, são destacadas limitações para sua aplicação clínica, como custo elevado, ausência de padronização nos estudos e variabilidade dos resultados, o que limita seu uso e mantém os marcadores tradicionais como referência na prática atual (KARIMI et al., 2024).

CONCLUSÃO

A nefropatia diabética é uma condição multifatorial e progressiva, cujo diagnóstico precoce ainda representa um desafio clínico relevante. Os marcadores tradicionais, como albuminúria e taxa de filtração glomerular, embora amplamente utilizados, apresentam

limitações importantes por não detectarem alterações estruturais iniciais e não refletirem plenamente a complexidade fisiopatológica da doença.

Nesse contexto, biomarcadores emergentes, especialmente aqueles relacionados à lesão tubular, inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial, demonstram maior sensibilidade para a detecção precoce do dano renal. Além disso, abordagens integradas baseadas em tecnologias “ômicas” e na combinação de múltiplos biomarcadores apresentam maior potencial diagnóstico e prognóstico, ao permitir uma avaliação mais abrangente e personalizada da doença.

Entretanto, apesar dos avanços científicos e do crescimento expressivo das pesquisas na área, a aplicação clínica desses biomarcadores ainda é limitada por fatores como ausência de padronização, custos elevados e necessidade de validação em estudos longitudinais. Assim, evidencia-se a necessidade de consolidar estratégias diagnósticas mais sensíveis, específicas e integradas, que possibilitem a detecção precoce, a estratificação de risco e a intervenção terapêutica mais eficaz na nefropatia diabética.

REFERÊNCIAS

CURRIE G, et al. Biomarkers in diabetic nephropathy: present and future. *World Journal of Diabetes*, 2014; 5(6): 763-776.

KARIMI F, et al. Early detection of diabetic nephropathy based on urinary and serum biomarkers: an updated systematic review. *Advanced Biomedical Research*, 2024; 13: 104.

LEE SY, CHOI ME. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria. *Pediatric Nephrology*, 2015; 30(7): 1063-1075.

LI Q, et al. A comprehensive review of biomarker research in diabetic nephropathy from a global bibliometric and visualization perspective. *Medicine*, 2024; 103(48): e40729.

LIU H, et al. Early renal structural changes and potential biomarkers in diabetic nephropathy. *Frontiers in Physiology*, 2022; 13: 1020443.

LUO Y, et al. Metabolomics in diabetic nephropathy: unveiling novel biomarkers for diagnosis. *Molecular Medicine Reports*, 2024; 30: 156.

PERSSON F, ROSSING P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney International Supplements*, 2018; 8(1): 2-7.

RICO-FONTALVO J, et al. Novel biomarkers of diabetic kidney disease. *Biomolecules*, 2023; 13: 633.

TANG XY, et al. Urine NGAL as an early biomarker for diabetic kidney disease: accumulated evidence from observational studies. *Renal Failure*, 2019; 41(1): 446-454.

UWAEZUOKE SN. The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 2017; 10: 221-231.

ZHANG J, et al. Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2018; 64(1): 85-92.