


بیماری کلیه دیابتی بدون آلبومینوری در بیماران دیابتی: یک مطالعه

مروری

دکتر عاطفه آموزگار  id

مرکز توسعه تحقیقات بالینی فیروزگر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران، نشانی مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول: تهران، میدان ولیعصر، خیابان کریمخان زند، خیابان به آفرین، بیمارستان فیروزگر، کد پستی: ۱۵۹۳۷۴۸۷۱۱، دکتر عاطفه آموزگار؛ e-mail: Amouzegar.a@iums.ac.ir

چکیده

مقدمه: با افزایش شیوع دیابت نوع ۲، که بیشتر به دلیل وجود عواملی از جمله افزایش وزن و زندگی بی‌تحرک در جمعیت می‌باشد، شیوع عوارض ماکروواسکولار و میکروواسکولار دیابت؛ مانند نفروپاتی دیابتی، نیز افزایش می‌یابد. علی‌رغم تلاش‌های انجام شده برای درمان‌های موثر دیابت و جلوگیری از عوارض آن، این بیماری هنوز به عنوان شایع‌ترین علت نارسایی مزمن کلیوی در کشورهای توسعه یافته گزارش می‌گردد. آلبومینوری در اغلب بیماران مبتلا به دیابت به عنوان اولین علامت بالینی بیماری کلیوی دیابتی و نشانه مستقلی برای نارسایی مزمن کلیوی در نظر گرفته می‌شود. با این حال، شواهد زیادی نشان می‌دهند که تعداد قابل توجهی از بیماران دیابت نوع ۱ و ۲، حتی بدون آلبومینوری نیز دچار کاهش عملکرد کلیوی و کاهش نرخ فیلتراسیون گلومرولی می‌شوند، که این موارد به عنوان بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری شناخته می‌شود. بنابراین ضرورت تحقیق بیشتر در مورد کاهش عملکرد کلیه، بدون وجود آلبومینوری در این بیماران، برجسته‌تر می‌شود. با این حال، تعداد محدودی مطالعه بیماری کلیه دیابتی بدون آلبومینوری را مورد بررسی قرار داده‌اند. در این مطالعه، اپیدمیولوژی شناخته شده، آسیب‌شناسی، پیش‌آگهی کلیوی و مرگ و میر ناشی از بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری را در مقایسه با انواع آلبومینوریک و هم‌چنین سازوکارهای بالقوه و چشم‌انداز آینده بیماری کلیوی دیابتی غیر آلبومینوریک را مورد بحث قرار می‌دهیم.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، نفروپاتی دیابتی، آلبومینوری، بیماری دیابتی بدون آلبومینوری

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱۲/۱۱ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۱/۳/۳۱ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۳/۳۱

مقدمه

نارسایی مزمن کلیه در خاور میانه می‌باشند. ° علی‌رغم تلاش‌های انجام شده برای کاهش سرعت پیشرفت نفروپاتی دیابتی، این بیماری هنوز به عنوان شایع‌ترین علت نارسایی مزمن کلیوی در کشورهای توسعه یافته گزارش می‌شود. ۲ با استناد به مطالعات قبلی، اعتقاد بر این است که بیماران مبتلا به دیابت اغلب قبل از ابتلا به نارسایی مزمن کلیوی دچار دفع آلبومین در ادرار می‌گردند ۱ و آلبومینوری به طور گسترده‌ای به عنوان اولین علامت بالینی بیماری کلیوی دیابتی (DKD) ۳ و نشانه مستقلی برای نارسایی مزمن کلیوی در نظر گرفته می‌شود. به همین دلیل است که از آلبومینوری

شیوع دیابت نوع ۲ (T2DM) ۱ به طور پیوسته در حال افزایش است و این افزایش عمدتاً به دلیل وجود عواملی از جمله چاقی، شهرنشینی و پیری جمعیت می‌باشد. ۱،۲ به همین ترتیب، شیوع عوارض ماکروواسکولار و میکروواسکولار دیابت مانند نفروپاتی دیابتی (DN) ۳ نیز رو به افزایش می‌باشد؛ که این عارضه در ۲۰ تا ۴۰ درصد از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ رخ می‌دهد. ۴، ۳ دیابت، گلومرولونفریت‌ها و نفرواسکلروز ناشی از فشار خون بالا شایع‌ترین علل

بیماری کلیه دیابتی با آلبومینوری

تاریخچه طبیعی بیماری کلیوی دیابتی با آلبومینوری

مفهوم بیماری کلیوی دیابتی با آلبومینوری بر اساس مطالعات مشاهده‌ای تدوین شده است. این تعریف اغلب در بیماران مبتلا به دیابت با سابقه بیماری طولانی مدت و قبل از دوران استفاده از درمان‌های جدید چند بعدی موجود، شامل درمان‌های محافظت‌کننده کلیوی؛ مانند مسدودکننده‌های سیستم رنین-آنژیوتانسین^{vi}، آگونیست‌های گیرنده پپتید-۱ شبه گلوکاگون^{vii} (GLP-1) یا مهارکننده‌های پروتئین انتقال سدیم - گلوکز ۲ (SGLT2 I)^{viii}، تدوین شده است.^۶

بر طبق این تاریخچه، بیمارانی که مبتلا به دیابت طولانی مدت می‌باشند، در ابتدای بیماری اغلب دارای افزایش نرخ فیلتراسیون کلیوی هستند که به نام هیپرفیلتراسیون گلومرولی شناخته می‌شود. در مرحله بعدی آلبومینوری، که به صورت نسبت آلبومین به کراتینین در ادرار بین ۳۰-۳۰۰ میلی‌گرم بر گرم (میکروآلبومینوری) بیان می‌شود، ایجاد می‌گردد و در مراحل پیشرفته‌تر نسبت آلبومین به کراتینین در ادرار به بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر گرم (ماکروآلبومینوری) افزایش پیدا می‌کند. ماکرو آلبومینوری به عنوان یک نشانگر برای شروع فرآیند پیشرفت بیماری به سمت نارسایی مزمن کلیوی (ESKD) مورد توجه قرار می‌گرفت. بنابراین، تصور می‌شود که از دست دادن عملکرد کلیه با نرخ گلومرولی فیلتراسیون (GFR) کمتر ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر هر ۱/۷۳ مترمربع پس از ایجاد ماکروآلبومینوری رخ می‌دهد.^۸

موگنسن^{ix} و همکاران در سال ۱۹۸۳ برای نفروپاتی دیابتی ۵ مرحله تعریف کردند. طبق مطالعه ایشان در مرحله اول افزایش فیلتراسیون گلومرولی و هیپرتروفی، بدون اختلال در عملکرد کلیه، مشاهده می‌شود، که این تغییرات با کنترل مناسب قند خون ممکن است تا حدودی برگشت‌پذیر باشد. در مرحله دوم؛ که به تدریج در طی چند سال بعد از شروع بیماری عارض می‌شود، تغییرات مورفولوژیک در بافت کلیه بدون بروز علائم بالینی ایجاد می‌گردد. نمونه‌برداری از بافت^x کلیه در این مرحله، تغییرات

به عنوان یک آزمایش غربالگری متداول برای تشخیص بیماری کلیوی دیابتی استفاده می‌شود. لیکن، شواهد فزاینده نشان می‌دهد که تعداد قابل توجهی از بیماران دیابت نوع ۱ و ۲ دارای کاهش عملکرد کلیوی و کاهش نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR)ⁱ بدون آلبومینوری هستند؛ که به عنوان بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری (NA-DKD)ⁱⁱ شناخته می‌شود.^۷ این فنوتیپ از بیماری کلیوی دیابتی نشان می‌دهد که همیشه بین کاهش عملکرد کلیه و میزان آلبومینوری ارتباط مستقیم وجود ندارد و بنابراین لزوم تحقیق و مطالعات بیشتر در مورد کاهش عملکرد کلیه، بدون آلبومینوری در این بیماران، برجسته‌تر می‌شود. با این حال، تعداد محدودی مطالعه بیماری کلیه دیابتی بدون آلبومینوری را مورد بررسی قرار داده‌اند.^۸

در این مطالعه، اپیدمیولوژی، آسیب‌شناسی، پیش‌آگهی کلیوی و مرگ و میر ناشی از بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری را در مقایسه با انواع آلبومینوریک و هم‌چنین سازوکارهای بالقوه و چشم‌انداز آینده بیماری کلیوی دیابتی غیر آلبومینوریک را مورد بحث قرار می‌دهیم.

روش جستجو و انتخاب مقالات

مطالب درج شده در این مطالعه مروری، مقالات پژوهشی و آسیب‌شناسی بیماری‌های کلیوی، از طریق جستجو در پایمدهⁱⁱⁱ، گوگل اسکولار^{iv} و اسکوپوس^v از ابتدا تا تاریخ ۱۰ ژوئن ۲۰۲۲ برای مقالات مروری بدست آمده است. جستجو به زبان انگلیسی و برای یافتن مقالات با هر زبانی که چکیده انگلیسی داشتند، صورت گرفت. کلمات کلیدی استفاده شده شامل diabetic nephropathy, diabetes Mellitus, Albuminuria, non albuminuric diabetic nephropathy می‌باشد. پس از بررسی عنوان و چکیده و حذف مقالات تکراری، تعداد ۴۷ مقاله شامل مقالات مروری، مقالات پژوهشی و مقالاتی که آسیب‌شناسی بیماری‌های کلیوی را مورد بررسی قرار داده بودند و کیفیت قابل قبولی داشتند، دسته‌بندی و مورد مطالعه قرار گرفتند. هم‌چنین از سه راهنمای بالینی جهت ارائه تعاریف و معیارهای تشخیصی بیماری‌ها استفاده شد.

vi - Renin-Angiotensin
vii - Glucagon Like Peptide-1
viii - Sodium-Glucose Transporter-2 inhibitor
ix - Mogensen
x - Biopsy

i - Glomerular Filtration Rate
ii - Non-albuminuric Diabetic Kidney Disease
iii - PubMed
iv - Google Scholar
v - Scopus

اندوتلیال^{viii}، ضایعات اگزوداتیو^{ix}، مزانژیولیز^x و میکروآنوریسم^{xi} و اسکروز گلوبال گومرولها^{xii} ذکر شده است. همچنین تغییراتی در فضای بینابینی؛ به صورت التهاب و فیروز و آتروفی توبولی، و تغییرات عروقی به صورت ضخیم شدن ایتما و هیالینوز شریانی دیده می‌شود. این تغییرات به همراه اسکروز گلوبال گومرولی در نفرواسکروز ناشی از فشار خون بالا نیز یافت می‌شود. ایشان همچنین ذکر کردند، چون افتراق بین ضایعات کلیوی خالص ناشی از دیابت و ضایعات کلیه ناشی از عوارضی غیر از دیابت، بسیار دشوار است، این همپوشانی یافته‌های آسیب شناختی لازم است با نمونه‌برداری از بافت کلیه؛ در مراحل اولیه دیابت، تایید شود.^{۱۳}

در حال حاضر نمونه‌برداری از بافت کلیه به صورت متداول در بیماران مبتلا به دیابت انجام نمی‌شود، مگر این که مشکوک به بیماری دیگری باشیم که به بیماری دیابتی کلیوی اضافه شده باشد، یا از ابتدا بیماری دیگری غیر از بیماری دیابتی کلیوی برای بیمار مطرح باشد.^{۱۴}

بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری

مفهوم کلی

شواهد متعددی نشان می‌دهند که تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۱ یا ۲ بدون آلبومینوری واضح یا حتی بدون دفع آلبومین، دچار کاهش عملکرد کلیوی می‌شوند. درصد قابل توجهی از این بیماران در مراحل پیشرفته نارسایی کلیوی (مراحل ۳-۵) تشخیص داده می‌شوند.^{۱۵} این نوع از بیماری که به عنوان بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری شناخته می‌شود، به صورت کاهش نرخ فیلتراسیون گومرولی به کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر هر ۱/۷۳ مترمربع و نسبت آلبومین به کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌گرم بر گرم، تعریف می‌شود. اگر چه هنوز مشخص نیست که این فنوتیپ بیماری دیابتی کلیوی به علت فزایش سن بیماران مبتلا به دیابت است، یا عامل آن افزایش استفاده از درمان‌های حمایتی کلیه و کنترل فشار خون با استفاده از داروهای مهارکننده سیستم رنین-آنژیوتانسین می‌باشد، ولی در سال‌های اخیر تعداد بیماران کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری که دچار نارسایی کلیوی می‌شوند، در حال

مورفولوژیک را در گومرول‌ها و بافت بینابینی کلیه تایید می‌کند. از مرحله سوم به تدریج دفع آلبومین در ادرار شروع شده و با گذشت زمان افزایش پیدا می‌کند. مرحله چهارم نفروپاتی دیابتی آشکاراً با پروتئینوری پایدار و در مرحله پنجم کاهش عملکرد کلیه ایجاد می‌شود.^۱

واژه نفروپاتی دیابتی یک اصطلاح آسیب شناختی است که با یک نوع گومرولوپاتی خاص؛ شامل ضخیم شدن غشای پایه گومرولی، اسکروز دولار گومرولی و گسترش مزانژیالⁱⁱⁱ مشخص می‌شود. این واژه همچنین برای تشخیص بالینی بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت طولانی مدت و آلبومینوری استفاده شده است.^۱ دستورالعمل‌های KDOQI NKF-ⁱⁱⁱ، "بیماری کلیه دیابتی" را به عنوان یک تشخیص احتمالی بیماری کلیه؛ ناشی از دیابت در بیماران مبتلا به دیابت، توصیف کرده‌اند و توصیه شده است که برای فهم بیشتر و برقراری ارتباط بهتر بین بیماران، مراقبین و سیاست‌گذاران سلامت و درمان، واژه "نفروپاتی دیابتی" به جای عبارت «بیماری کلیه دیابتی» استفاده شود.^{۱۰،۱۱}

آسیب‌شناسی بیماری دیابتی کلیوی با آلبومینوری

مطالعات اولیه روی تغییرات مورفولوژیک کلیه در بیماران مبتلا به دیابت که کنترل قند مناسبی نداشته‌اند، نشان می‌دهند که آسیب‌های اختصاصی ناشی از دیابت، با ضخیم شدن غشای پایه گومرولی، گسترش مزانژیال و ندولاراسکروز گومرولی (معروف به ندول‌های کیمل اشتل-ویلسون^{iv}) و ضایعات هیالینوز^v، که با ضایعات اگزوداتیو/انسدادی^{vi} و کلاک فیبرین مشخص می‌گردد.^۱ بخصوص این که ندولاراسکروز گومرولی نشانه اصلی بیماری دیابتی کلیوی است که اغلب در بیماران که آلبومینوری، دیابت طولانی و کاهش عملکرد کلیه دارند، دیده می‌شود.^{۱۲}

فورونچی^{vii} و همکاران در سال ۲۰۱۸ یافته‌های بالینی-آسیب شناختی کلیه در بیماران مبتلا به دیابت را مورد مطالعه قرار دادند. تغییرات آسیب‌شناختی به ترتیب: گسترش مزانژیال، اسکروز ندولار، پهن شدن فضای ساب اندوتلیال^{viii}،

i - Overt Diabetic Nephropathy

ii - Mesangial Expansion

iii - National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

iv - Kimmelstiel-Wilson

v - Hyalinosis

vi - Exudative/obstructive

vii - Furuichi

viii - Subendothelial Space Widening

ix - Exudative Lesions

x - Mesangiolyis

xi - Microaneurysm

xii - Glomerular Global Sclerosis

در مطالعه نظرسنجی ملی سلامت و تغذیهⁱⁱⁱ که بین سال‌های ۲۰۰۸-۲۰۰۱ انجام گرفته است، محققان به این نتیجه رسیدند که حداقل در نیمی از جمعیت آمریکایی مبتلا به دیابت تیپ ۲ که نرخ فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر هر ۱/۷۳ متر مربع داشتند، میزان دفع آلبومین در محدوده نرمال بود. زنان و سفیدپوستان غیر اسپانیایی اکثریت موارد بیماران کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری را تشکیل می‌دهند. نسبت افراد مبتلا به دیابت که بیماری دیابتی کلیوی بدون آلبومینوری دارند با بدتر شدن کنترل قند خون و فشار خون کنترل نشده، کاهش می‌یابد. صرف نظر از وضعیت دیابت، اکثر افرادی که فشار خون متوسط^{iv} آنان بالاتر از ۱۰۵ میلی‌متر جیوه است، به نارسایی مزمن کلیوی همراه با آلبومینوری مبتلا می‌شوند. احتمالاً دیابت از طریق مسیرهایی که مستقل از هیپرگلیسمی و فشار خون بالا است، در ایجاد بیماری دیابتی کلیوی بدون آلبومینوری عمل می‌کند.^v

آخرین معیارهای تشخیصی بیماری کلیوی دیابتی پیشنهاد شده توسط انجمن دیابت آمریکا^v در سال ۲۰۱۵؛ شامل آلبومینوری به میزان کمتر از ۳۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت یا نرخ فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر هر ۱/۷۳ مترمربع می‌باش،^{vi} که منعکس‌کننده این واقعیت است که بخشی از بیماران مبتلا به دیابت دارای میزان طبیعی دفع آلبومین در ادرار همراه با نارسایی کلیوی هستند.^{vii}

بنابراین، معیارهای زیر برای تشخیص بیماری دیابتی کلیوی بدون آلبومینوری توسط انجمن دیابت آمریکا پیشنهاد شده است: (۱) انطباق با آخرین معیارهای تشخیصی سازمان بهداشت جهانی^{vi} (WHO) یا انجمن دیابت آمریکا (ADA)؛ (۲) نرخ فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر دقیقه بر هر ۱/۷۳ مترمربع؛ (۳) میزان دفع پروتئین ادرار کمتر از ۲۰ میکروگرم در دقیقه حداقل دو بار در مدت شش ماه، پروتئین ادرار تصادفی به میزان کمتر از ۱۷ میلی‌گرم در لیتر، میزان دفع پروتئین به میزان کمتر از ۳۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت (در صورت استفاده معمولی از داروهای ضد فشار خون)، یا نسبت آلبومین به کراتینین کمتر

افزایش است. گزارش‌های اخیر نشان می‌دهند که شیوع بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ شایع‌تر است،^{vi} به طوری که شیوع در بیماران دیابت تیپ ۱ در حدود ۲۰ درصد و در بیماران دیابت تیپ ۲ حدود ۴۰ درصد، گزارش شده است. بنابراین به نظر می‌رسد بیماری دیابتی کلیوی از نظر بالینی یک بیماری ناهمگن باشد.^{vii, viii}

سازوکارهای بیماری‌زایی متعددی برای توضیح این فنوتیپ بیماری پیشنهاد شده است که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره نمود: (۱) وجود توبول‌های کلیوی با عملکرد خوب که منجر به بازجذب قابل توجه آلبومین از فیلتر گلومرولی می‌شود، در نتیجه دفع آلبومین در سطوح نرم‌آلبومینوریک کاهش می‌یابد،ⁱ (۲) افزایش آرتریواسکلروز داخل کلیوی، که با تغییرات گلومرولواسکلروز کلاسیک، که در افراد آلبومینوریک دیده می‌شود، تفاوت دارد.ⁱⁱ

با وجود افزایش آگاهی پزشکان از شیوع بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری، تصاویر بالینی، مشخصات آسیب شناختی، پیش آگهی کلیوی در این بیماری، به طور کامل بررسی نشده است.

خصوصیات بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری

مطالعات مقطعی نشان می‌دهند که جنس زن، وجود سندرم متابولیک، فشار خون بالا، مصرف سیگار، قند خون بالا (هیپرگلیسمی)، نداشتن شواهدی به نفع رتینوپاتی و مصرف مهارکننده سیستم رنین-آنژیوتانسینⁱⁱⁱ (RAS blockers)، از جمله عوامل بالینی هستند که با بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری ارتباط دارند.^{iv}

این فنوتیپ جدید در گروه سنی ۶۰ تا ۷۹ سال بارزتر است، به طوری که ۳۴ درصد افراد مبتلا به دیابت با نرخ فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر هر ۱/۷۳ مترمربع آلبومینوری ندارند. این ارتباط با سن بالاتر این سوال را مطرح می‌کند که آیا کاهش نرخ فیلتراسیون گلومرولی به علت از بین رفتن فیزیولوژیکی عملکرد نفرون‌ها است، که با فرآیند پیری و به علت تغییرات عروقی مرتبط با افزایش سن رخ می‌دهد، یا علل دیگری برای آن وجود دارد.^v

iii - National Health and Nutrition Examination Survey

iv - Mean Arterial Pressure (MAP)

v - American Diabetes Association (ADA)

vi - World Health Organization (WHO)

i - Arteriosclerosis

ii - Renin-Angiotensin System Blocker

اپیدمیولوژی بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری

بیش از ۱۵ سال پی‌گیری در مطالعه آینده‌نگر دیابت در انگلستان^۱ بین سال‌های (۱۹۷۷-۱۹۹۱)، نشان داد که ۲۸ درصد از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، بیماری دیابتی کلیوی بدون آلبومینوری داشتند، در حالی که فقط ۲۸٪ از بیماران مبتلا به دیابت آلبومینوری پیدا کردند.^{۲۴}

سومین مطالعه نظرسنجی ملی سلامت و تغذیه در سال ۲۰۰۳، شیوع بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری را در بیماران دیابت نوع ۲، ۱۴/۲۹ درصد گزارش نمود (۱۷۱ مورد از ۱۱۹۷ بیمار).^{۲۵} جدول ۱، اپیدمیولوژی بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری را که در چند مطالعه مختلف به آن اشاره شده نشان می‌دهد.

از ۳۰ میلی‌گرم در گرم؛ (۴) حذف سایر بیماری‌های ثانویه کلیوی.^{۲۳}

به هر حال تصویر و یافته‌های بالینی این بیماری در مطالعات مختلف بسیار متناقض می‌باشد.^۸ احتمالاً علت این ناهمگونی آن است که بیماران مبتلا به دیابت به ندرت تحت نمونه‌برداری از بافت کلیه قرار می‌گیرند. در نتیجه، بیماری کلیه دیابتی اغلب به صورت بالینی تشخیص داده می‌شود؛ در حالی که ممکن است بیماری دیگری غیر از بیماری کلیوی دیابتی مطرح باشد. همچنین ممکن است که ویژگی‌های بالینی بسته به زمان تشخیص بیماری کلیوی دیابتی تغییر کند. همچنین نشان داده شده است که افراد مبتلا به بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری اغلب فشار خون و نیم‌رخ چربی مناسب و کنترل شده‌ای در مقایسه با بیماران دیابتی کلیوی با آلبومینوری دارند.^۸

جدول ۱- اپیدمیولوژی بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری را که در چند مطالعه مختلف

نوینسده مقاله	تعداد کل افراد مورد مطالعه	نوع دیابت	تعداد بیماران با GFR* کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر ۱/۷۳ متر مربع (%)	بدون آلبومینوری (%)	میکروآلبومینوری (%)	ماکروآلبومینوری (%)
موتل و همکاران ^{۲۳}	۲۱۳۶۶	۲	۱۳/۱	۵۲	۴۸	NA
کرامر و همکاران ^{۲۵}	۹۷۳۷	۲	۱۲/۳	۳۶	۴۵	۱۹
گیوسپ پنو و همکاران ^{۲۶}	۱۵۷۷۳	۲	۳۷/۵	۵۶/۵	۳۰/۸	۱۲/۶
مک ایساک و همکاران ^{۲۷}	۶۲۵	۲	۳۶	۳۹	۳۵	۲۶

* GFR با روش CKD-EPI محاسبه شده است. † این مقادیر در بیمارانی که نرخ فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر هر ۱/۷۳ مترمربع داشتند بیان شده است

آسیب‌شناسی بیماری کلیه دیابتی بدون آلبومینوری

مطالعات محدودی ویژگی‌های بیماری کلیه دیابتی بدون آلبومینوری را مورد بررسی قرار داده‌اند. به هر حال یافته‌های این مطالعات مبتنی بر نمونه‌برداری بافتی، متاثر از نوع دیابت و زمانی است که نمونه‌برداری انجام گرفته است. نتایج یک مطالعه که اوایل سال ۲۰۰۰ بر روی نمونه‌های بافتی بیماران مبتلا به دیابت نوع یک انجام شد، نشان داد که اغلب تغییرات معمول نفروپاتی دیابتی (گومرولوپاتی دیابتی) در بیماری کلیه دیابتی بدون آلبومینوری هم دیده می‌شود. هرچند که در این مطالعه تغییرات بافت بینابینی و شریان‌ها به طور دقیق مورد بررسی قرار نگرفته بود.^{۱۶} در همین حال بعد از سال ۲۰۱۰ مطالعات مبتنی بر نمونه‌برداری در بیماران مبتلا به دیابت تیپ دو نشان داد که تغییرات معمول گلومرولی مرتبط با نفروپاتی دیابتی کمتر در بیماری کلیه دیابتی بدون آلبومینوری دیده می‌شود، اگر چه ویژگی‌های

بافت بینابینی و شریانی در مطالعات مختلف، متفاوت بود. این یافته‌های متناقض می‌تواند به علت کم بودن حجم نمونه یا کوتاه بودن زمان مطالعه باشد.^{۲۸-۳۰}

مطالعه اخیر دیگری نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری ویژگی‌های معمول مورفولوژیکی در گلومرول، بافت بینابینی و شریان‌ها، که در نفروپاتی دیابتی (گلومرولوپاتی دیابتی) دیده می‌شوند، را کمتر نشان می‌دهند.^{۳۱} برای مثال شیوع ندولاراسکلروز گلومرولار در ۲۲ درصد بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری و ۵۴ درصد بیماری کلیوی دیابتی با آلبومینوری گزارش شده است.^۸

نتایج مطالعات دیگر حاکی از آن است که، هم‌زمان با افزایش بافت مزانژیال و افزایش ضخامت غشای پایه در نمونه بافتی بیماران دیابتی با آلبومینوری قابل توجه، کاهش

مسدودکننده سیستم رنین-آنژیوتانسین در محافظت از کلیه‌ها در این بیماران مورد بحث است.^{۳۸}

مطالعه DEMND^{iv} نیز نشان داد که بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ با یا بدون آلبومینوری که تحت درمان با مهارکننده‌ها آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) (تانالوپریل یا دلوپریل) قرار گرفتند، در مقایسه با گروهی که این درمان‌ها را دریافت نکردند، کاهش مشابهی در نرخ فیلتراسیون گلومرولی داشتند.^{۳۹}

با این حال از آنجایی که شواهد زیادی وجود دارد که، داروهای مهارکننده رسپتور سدیم-گلوکز (SGL2 inhibitor) در افراد مبتلا به دیابت و نارسایی کلیه، از کاهش نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR) جلوگیری می‌کنند، ممکن است در جلوگیری از پیشرفت بیماری کلیوی در این بیماران نیز موثر باشند.^{۴۰}

پیش‌آگهی کلیوی و مرگ و میر بیماری کلیه دیابتی بدون آلبومینوری

چندین مطالعه اخیر به طور هم‌زمان نشان دادند که بیماران مبتلا به بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری در خطر پایین‌تری برای پیشرفت به سمت کاهش عملکرد کلیوی و مرگ دارند. برای مثال، یک مطالعه از مرکز دیابت استنوت^v نرخ فیلتراسیون گلومرولی را در ۹۳۵ بیمار دیابت تیپ یک و ۱۹۸۴ بیمار دیابت تیپ دو تا ۱۶ سال بعد از ابتلا به مرحله ۳ نارسایی مزمن کلیوی (نرخ فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر هر ۱/۷۳ متر مربع) مورد بررسی قرار داده است. این مطالعه نشان داد که سرعت کاهش نرخ فیلتراسیون گلومرولی در بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری نسبت به بیماری کلیوی دیابتی با آلبومینوری، کمتر است.^{۴۱} کاهش سالیانه نرخ فیلتراسیون گلومرولی در نرم‌آلبومینوری، میکروآلبومینوری و ماکروآلبومینوری به دنبال نرخ فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه به ترتیب ۱/۹، ۲/۳ و ۳/۳ میلی‌لیتر در دقیقه در دیابت تیپ یک و ۱/۹، ۲/۱ و ۳ میلی‌لیتر در دقیقه در دیابت تیپ دو بوده است. مطالعات دیگری از استرالیا نشان دادند که تغییرات سالیانه افت نرخ فیلتراسیون گلومرولی برای نرم‌آلبومینوری و آلبومینوری به ترتیب ۰/۶ و ۱/۷۵ میلی‌لیتر در دقیقه بوده است.^{۴۱} بنابراین مطالعات بیشتری

GFR هم مشاهده می‌شود.^{۳۲} اکینچیⁱ و همکاران نیز در گزارش خود بیان نمودند که افزایش بافت مزانژیال در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به تدریج با افزایش آلبومینوری بیشتر می‌شود،^{۱۲} که این یافته‌ها با این مفهوم که کاهش نرخ فیلتراسیون گلومرولی با افزایش بافت مزانژیال کلیه ارتباط دارد، مطابقت دارند.^{۳۳}

از طرف دیگر یک مطالعه کوهورت مبتنی بر بیوپسی کلیه با تمرکز بر گلومرول‌ها نشان داده است که ضایعات منتشر، تغییرات عروقی به صورت Polar vasculosis و پهن شدن فضای ساب اندوتلیال، پیش‌آگهی نارسایی مزمن کلیوی (CKD)ⁱⁱ پیشرفته را حتی در غیاب آلبومینوری پیش‌بینی می‌کنند.^{۳۴} جالب توجه این که پهن شدن فضای ساب اندوتلیال می‌تواند در پیش‌بینی حوادث قلبی-عروقی ارزش زیادی داشته باشد.^{۳۵،۳۶}

در مطالعه بودهیراجاⁱⁱⁱ و همکاران، همه ۱۰ بیمار دیابتی بدون آلبومینوری، افزایش ضخامت جدار مویرگی داشتند؛ ۲ بیمار از ۱۰ بیمار افزایش بافت مزانژیال، بدون ندول‌های کیمل اشتل-ویلسون، را نشان دادند، در حالی که در نمونه بافتی ۸ بیمار دیگر ندول‌های کیمل اشتل-ویلسون دیده شد، توپول‌ها و بافت بینابینی نسبتاً به خوبی حفظ شده و هیالینوز شریانی آوران و وایران نیز مشاهده شد.^{۳۷} بنابراین به نظر می‌رسد افزایش بافت مزانژیال با میزان کمتری در بیماران بدون آلبومینوری دیده می‌شود، که تایید این موضوع نیاز به مطالعات گسترده‌تری دارد. به طور خلاصه در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و کاهش عملکرد کلیه، نرم‌آلبومینوری با تغییرات ناهمگن در ساختار کلیه همراه است.^{۱۲}

درمان بیماری کلیه دیابتی بدون آلبومینوری

در حال حاضر درمان موثری برای این فنوتیپ از بیماری وجود ندارد. به طور کلی کاهش دفع آلبومین در ادرار با کنترل مناسب قند و چربی خون و همچنین کنترل فشار خون در بیماران مبتلا به دیابت، می‌تواند از پیشرفت بیماری کلیوی در این بیماران جلوگیری کند، ولی این که این موارد در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری هم موثر باشد، هنوز مشخص نیست. همچنین تاثیر داروهای

iv-Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of Renal and Cardiovascular Risk in Diabetes
v-Steno

i-Ekinci
ii-Chronic Kidney Disease
iii-Budhiraja

افراد با نوع ۲ دیابت، به ویژه در افراد دارای نرخ فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۴۵ میلی‌لیتر در دقیقه بر هر ۱/۷۳ مترمربع، می‌باشد. عوامل تعیین‌کننده خطر مرگ و میر در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه بدون آلبومینوری تا حدودی با بیماران دارای آلبومینوری متفاوت است. بنابراین، این یافته‌ها نشان می‌دهند که نارسایی کلیه، بدون در نظر گرفتن میزان دفع آلبومین، روی پیش‌آگهی اثرات عمده‌ای دارد. به همین ترتیب بیماران کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری، نیازمند مراقبت‌های پیشگیری و اقدامات درمانی موثرتری جهت کاهش خطر مرگ و میر دارند.^{۴۵}

بحث

بیماری کلیوی دیابتی از نظر بالینی بر اساس این باور سنتی که بیماران مبتلا، دارای آلبومینوری و به دنبال آن از دست دادن عملکرد کلیه هستند، تشخیص داده می‌شوند و در صورتی که تحت بیوپسی کلیه قرار گیرند ضایعات ندولر گلومرولی در این بیماران مشاهده می‌شود. به هر حال با بررسی تعدادی از مطالعات بالینی و پاتولوژی در می‌یابیم که بیماری کلیه دیابتی از نظر بالینی و آسیب‌شناختی ناهمگن است و ممکن است فنوتیپ‌های مختلفی از بیماری وجود داشته باشد. یکی از این فنوتیپ‌ها بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری است که با از دست دادن عملکرد کلیه (eGFR کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر هر ۱/۷۳ متر مربع) و عدم وجود آلبومینوری به میزان کمتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر گرم کراتینین ($UACR \leq 300$ میلی‌گرم بر گرم) یا میلی‌گرم در روز شناخته می‌شود. این فنوتیپ از بیماری کلیوی دیابتی نشان می‌دهد که همیشه بین کاهش عملکرد کلیه و میزان آلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت هماهنگی وجود ندارد و همچنین نیاز به درک گسترده‌تری از علت کاهش عملکرد کلیه جدا از اثرات آلبومینوری بر آن دارد.^{۴۶}

تعداد معدودی از مطالعات سازوکارهای احتمالی ایجاد بیماری دیابت بدون آلبومینوری را مطرح کرده‌اند. یکی از احتمالات افزایش سن بیماران مبتلا به دیابت است. پیری کلیه با افزایش سن رخ می‌دهد که ممکن است باعث کاهش نرخ فیلتراسیون گلومرولی به کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر هر ۱/۷۳ متر مربع شود، حتی اگر تأثیر دیابت در این افراد بر عملکرد کلیه اندک باشد. علاوه بر این، بیماران مسن مبتلا به دیابت اغلب دارای بیماری‌های زمینه‌ای مانند فشار خون بالا، دیس‌لیپیدمی، چاقی و هیپراوریسمی هستند که همگی ممکن

برای کشف تکامل طبیعی بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بدون آلبومینوری مورد نیاز است.

اگرچه مطالعه ویستیسن و همکاران^{۴۷} نشان داده است که بیماران مبتلا به بیماری کلیه دیابتی بدون آلبومینوری، در مقایسه با انواع با آلبومینوری، خطر کمتری برای پیشرفت به سمت نارسایی کلیه دارند، حدود ۲۰ درصد از بیماران کلیه دیابتی بدون آلبومینوری در ۱۰ سال بعد از شروع بیماری، پیشرفت به نارسایی مزمن پیشرفته را تجربه می‌کنند.^{۴۸} آن دسته از بیمارانی که به نارسایی مزمن کلیوی، با یا بدون نیاز به دیالیز، پیشرفت کردند، فیروز بینابینی شدید و آتروفی توبولار بیشتری را در مقایسه با بیمارانی که پیشرفت نکردند، داشتند که این یافته نشان می‌دهد که احتمالاً آسیب توبولار، نقش مهمی در پیشرفت نارسایی مزمن کلیوی ایفا می‌کند.^{۴۹}

پیامدها و تفاوت‌ها

پیامدهای مختلف قلبی-عروقی و کلیوی در یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، توسط کینو جین^{۵۰} و همکاران مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه نشان داده شده که بیماران مبتلا به دیابت که دارای نرخ فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر هر ۱/۷۳ متر مربع، بدون وجود آلبومینوری، هستند، در مقایسه با بیماران بدون بیماری کلیوی دیابتی، خطر بالاتری برای ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و مرگ دارند، که البته این اختلاف بسیار جزئی می‌باشد. به هر حال این بیماران خطر بالاتری برای بستری به علت نارسایی قلبی و پیشرفت به نارسایی مزمن کلیوی، بدون توجه به مرحله نارسایی مزمن کلیوی اولیه خود دارند.^{۴۴} ایشان همچنین دریافته‌اند که این فنوتیپ از بیماری اغلب تمایل دارد زنان، افراد غیر سیگاری و مسن‌تر را درگیر نموده و بیماران در مقایسه با بیماران دیابتی با آلبومینوری کمتر رتینوپاتی دیابتی را نشان دادند.^{۴۲،۴۴}

در مطالعه RIACE^{۵۱} که توسط پنو^{۴۷} و همکاران در مورد نارسایی کلیه و عوارض قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شده است، نشان داده شد که فنوتیپ غیر آلبومینوری بیماری کلیوی دیابتی پیش‌بینی‌کننده قوی مرگ و میر ناشی از همه علل (all-cause mortality) در

i - Vistisen

ii - Qiao Jin

iii - Renal Insufficiency And Cardiovascular Events

iv - Giuseppe Penno

است باعث از دست دادن عملکرد کلیه‌ها از طریق تصلب شرایین شوند.^{۱۳،۲۸،۳۴،۴۶}

در تفسیر شیوع روبه افزایش نارسایی کلیوی بدون آلبومینوری، هم‌چنین باید تأثیر تغییرات اخیر در درمان دیابت در نظر گرفته شود. به عنوان مثال، در طول دو دهه گذشته، تعداد بیماران مبتلا به دیابت همراه با فشار خون بالا و یا نفروپاتی، که تحت درمان با داروهای مسدودکننده محور رنین-آنژیوتانسین قرار دارند به طور چشمگیری افزایش یافته است.^{۴۷} بنابراین احتمال دیگر این است که بیماران مبتلا به بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری اکثراً شامل کسانی باشند که به خوبی به مسدودکننده‌های سیستم رنین آنژیوتانسین پاسخ داده‌اند و این داروها از طریق محافظت از گلومرول منجر به کم کردن میزان آلبومینوری شده باشند، که تایید آن نیاز به مطالعات بیشتری دارد. با این حال، این که بیماران مبتلا به دیابت بدون آلبومینوری در نهایت و علی‌رغم درمان چند بعدی دچار آلبومینوری می‌شوند و به نارسایی مزمن کلیوی پیشرفت می‌کنند، بسیار مورد توجه است. احتمال دیگر وجود بیماری‌های عروق بزرگ (ماکروآنژیوپاتی) است. مطالعات نشان می‌دهند که شیوع رتینوپاتی دیابتی در افراد مبتلا به دیابت بدون آلبومینوری نسبت به کسانی که بیماری کلیوی دیابتی با آلبومینوری دارند کمتر است. بنابراین تصور می‌شود که میکروآنژیوپاتی ممکن است عامل اصلی ایجادکننده بیماری نباشد، بلکه سابقه بیماری‌های ماکروواسکولار مانند بیماری‌های قلبی-عروقی ممکن است عامل بالقوه بیماری‌زا برای بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری باشد.^{۴۸} با این حال، دخالت این سازوکار در ایجاد بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری، مورد شک می‌باشد. نتایج بعضی مطالعات نشان می‌دهد که هیچ تفاوتی در شیوع رتینوپاتی و حوادث کاردیوواسکولار در افراد مبتلا به دیابت با بیماری کلیه بدون آلبومینوری و با آلبومینوری وجود ندارد.^{۳۱،۴۹} اگر چه مطالعه یامانوچی^۱ نشان داده است که بیماران مبتلا به بیماری کلیوی دیابتی بدون آلبومینوری، خطر کمتری برای پیشرفت به سمت کم شدن عملکرد کلیه در مقایسه با بیماری کلیوی با آلبومینوری دارند، حدود ۲۰ درصد بیماران مبتلا به دیابت بدون آلبومینوری بعد از ۱۰ سال از شروع بیماری دچار نارسایی مزمن کلیوی با یا بدون

نیاز به دیالیز می‌شوند.^{۳۱} هم‌چنین افرادی که به نارسایی شدید کلیوی می‌رسند در مقایسه با آن‌هایی که نارسایی کلیوی ندارند، اغلب دارای فیبروز بینابینی شدید و آسیب توبولی هستند. بنابراین تصور می‌شود که آسیب توبولی در بیمارانی که آلبومینوری ندارند، عامل مهمی برای توجیه کاهش عملکرد کلیه باشد. با این حال، این موضوع که آیا بیمارانی که به نارسایی مزمن کلیوی پیشرفته رسیده‌اند؛ در نهایت آلبومینوری پیدا کرده‌اند یا نه، نیاز به بررسی بیشتر دارد. اطلاعات موجود در مورد ایجاد آلبومینوری در بیماران ESKD محدود است.^۸ طبق مطالعه مرکز دیابت استنود،^{۲۰} درصد بیماران بدون آلبومینوری هیچ‌وقت دچار نارسایی مزمن کلیوی نمی‌شوند؛ بنابراین تصور می‌شود که وجود آلبومینوری برای پیشرفت به CKD ضروری نباشد.^{۴۲}

در دهه‌های اخیر از تعدادی از نشانگرهای زیستی برای تعیین پیش آگهی و پیشرفت بیماری‌ها استفاده شده است. تعدادی از مطالعات نقش نشانگرهای التهابی مانند TNFⁱⁱⁱ، مسیرهای Fas^{iv} و نشانگرهای آسیب لوله‌ای مانند KIM-1^v، مستقل از سطح آلبومینوری، در پیشرفت CKD را گزارش کرده‌اند.^{۳۰،۳۶}

از طرف دیگر در یک مطالعه بیان شده که سطح از نشانگرهای زیستی نظیر لیپوکالین مرتبط با نوتروفیل گلاتیناز^{vi} (NGAL) در سرم و ادرار بیماران مبتلا به دیابت با یا بدون آلبومینوری افزایش پیدا می‌کند. سطح سرمی این نشانگرهای زیستی با شروع آلبومینوری شروع به بالا رفتن می‌کند و با پیشرفت بیماری نفروپاتی دیابتی و در مرحله ماکرو آلبومینوری به حداکثر میزان خود می‌رسد، در حالی که افزایش میزان NGAL ادرار در مرحله ماکرو آلبومینوری مشاهده شده است.^{۵۰}

در یک مطالعه دیگر سطوح طبیعی تا بالای اسید اوریک به عنوان یکی دیگر از عواملی که با پیشرفت نارسایی مزمن کلیه در بیماری دیابتی بدون آلبومینوری ارتباط دارد معرفی شده است.^{۵۱} بنابراین به نظر می‌رسد در بیماران مبتلا به دیابت نیز نشانگرهای زیستی دیگری غیر از سطح

ii -Steno Diabetes Center

iii -Tumor Necrosis Factor

iv -Fas Ligands

v -Kidney Injury Molecule-1

vi- Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin

i -Yamanouchi

دقیقه بر هر ۱/۷۳ متر مربع) با میزان دفع آلبومین در ادرار در حد طبیعی و همچنین پس از رد سایر بیماری‌های ثانویه کلیوی از جمله نفروپاتی ناشی از فشار خون بالا و نفروپاتی انسدادی یا بیماری‌های گلوبرولی، به عنوان بیماری کلیوی دیابتی بدن آلبومینوری (NA-DKD) در نظر گرفته می‌شوند. اکثریت جامعه پزشکی هنوز از این فنوتیپ جدید، که می‌تواند منجر به عدم تشخیص آن شود، بی‌اطلاع است. تحقیقات بالینی و مطالعات آسیب‌شناختی بیشتری برای شناسایی بهتر این فنوتیپ از بیماری، پیشگیری و روش‌های درمان آن مورد نیاز می‌باشد.

آلبومینوری، در پیشرفت بیماری کلیه دیابتی بدون آلبومینوری نقش داشته باشد.^۸

به هر حال پژوهش‌های زیادی ویژگی‌های بالینی و آسیب‌شناختی پیش آگهی کلیوی و مرگ و میر بیماری دیابتی بدون آلبومینوری را مورد بررسی قرار داده‌اند، ولی همچنان مطالعات بیشتر برای شناخت بهتر و دقیق‌تر سازوکار آن و چگونگی به تاخیر انداختن پیشرفت به نارسایی مزمن کلیوی، مورد نیاز است.

به طور خلاصه، بیماران مبتلا به دیابت همراه با نارسایی کلیوی (نرخ فیلتراسیون گلوبرولی کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در

References

- Chawla V, Roshan B. Non-Proteinuric Diabetic Nephropathy. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 529.
- Teng J, Dwyer KM, Hill P, See E, Ekinci EI, Jerums G, et al. Spectrum of renal disease in diabetes. *Nephrology (Carlton, Vic)* 2014; 19: 528-36.
- Kowalski A, Krikorian A, Lerma EV. Diabetes and chronic kidney disease. *Dis Mon* 2015; 61: 378-86.
- Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(2 Suppl 2): S39-62.
- Amouzegar A, Abu-Alfa AK, Alrukhaimi MN, Bello AK, Ghnaimat A, Johnson DM, et al. International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas: structures, organization, and services for the management of kidney failure in the Middle East. *Kidney Int Suppl* 2021; 11: e47-e56.
- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 Suppl 2: 64-78.
- Laranjinha I, Matias P, Mateus S, Aguiar F, Pereira P, Santos MP, et al. Diabetic kidney disease: Is there a non-albuminuric phenotype in type 2 diabetic patients? *Nefrologia* 2016; 36: 503-9.
- Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Ubara Y, Wada T. Nonproteinuric diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2020; 24: 573-81.
- Jenette JC OJ, Schwartz MM, Silva FG. Heptinstall's pathology of the kidney. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
- Shimizu M, Wada T. II. Pathology of Diabetic Kidney Disease. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2019; 108: 907-15.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(2 Suppl 2): S12-154.
- Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* 2013; 36: 3620-6.
- Furuichi K, Shimizu M, Okada H, Narita I, Wada T. Clinico-pathological features of kidney disease in diabetic cases. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 1046-51.
- Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, Weeks A, Moran J, Shaw JE, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care* 2009; 32: 1497-502.
- Robles NR, Villa J, Felix FJ, Fernandez-Berges D, Lozano L. Non-proteinuric diabetic nephropathy is the main cause of chronic kidney disease: Results of a general population survey in Spain. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11: S777-S81.
- Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003; 52: 1036-40.
- Molitch ME, Steffes M, Sun W, Rutledge B, Cleary P, Boer IH, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1536-43.
- Porrini E, Ruggenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 382-91.
- MacIsaac RJ, Panagiotopoulos S, McNeil KJ, Smith TJ, Tsalamandris C, Hao H, et al. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? *Diabetes Care* 2006; 29: 1560-6.
- Mottl AK, Kwon KS, Mauer M, Mayer-Davis EJ, Hogan SL, Kshirsagar AV. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 123-7.
- Silva R MC, Coentrão L. Diabetic Nephropathy and its two phenotypes: the proteinuric and non-proteinuric. *Port J Nephrol Hypert* 2017.
- Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2015; 33: 97-111.
- Chen C, Wang C, Hu C, Han Y, Zhao L, Zhu X, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Med* 2017; 11: 310-8.
- Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832-9.
- Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 3273-7.

26. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011; 29: 1802-9.
27. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 195-200.
28. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, et al. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 305-12.
29. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, et al. Renal Structure in Normoalbuminuric and Albuminuric Patients With Type 2 Diabetes and Impaired Renal Function. *Diabetes Care* 2013; 36: 3620-6.
30. Furuichi K, Yuzawa Y, Shimizu M, Hara A, Toyama T, Kitamura H, et al. Nationwide multicentre kidney biopsy study of Japanese patients with type 2 diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2017; 33: 138-48.
31. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Hara A, Shimizu M, et al. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2019; 42: 891-902.
32. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Bruseghin M, Abaterusso C, Saller A, et al. Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes* 2000; 49: 476-84.
33. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984; 74: 1143-55.
34. Furuichi K, Shimizu M, Yuzawa Y, Hara A, Toyama T, Kitamura H, et al. Nationwide multicenter kidney biopsy study of Japanese patients with hypertensive nephrosclerosis. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 629-37.
35. Niewczas MA, Ficociello LH, Johnson AC, Walker W, Rosolowsky ET, Roshan B, et al. Serum Concentrations of Markers of TNF α and Fas-Mediated Pathways and Renal Function in Nonproteinuric Patients with Type 1 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 62-70.
36. Nowak N, Skupien J, Niewczas MA, et al. Increased plasma kidney injury molecule-1 suggests early progressive renal decline in non-proteinuric patients with type 1 diabetes. *Kidney Int* 2016; 89: 459-67.
37. Budhiraja P, Thajudeen B, Popovtzer M. Absence of albuminuria in type 2 diabetics with classical diabetic nephropathy: Clinical pathological study. *Journal of Biomedical Science and Engineering* 2013; 6: 6.
38. Dwyer JP, Lewis JB. Nonproteinuric diabetic nephropathy: when diabetics don't read the textbook. *The Medical Clinics of North America* 2013; 97: 53-8.
39. Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study. *Cardiorenal Med* 2012; 2: 1-10.
40. Standards of Medical Care in Diabetes-2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2020; 38: 10-38.
41. Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, Koye DN, Shaw JE. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 122-9.
42. Yokoyama H, Araki SI, Kawai K, Yamazaki K, Shirabe SI, Sugimoto H, et al. The Prognosis of Patients With Type 2 Diabetes and Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease Is Not Always Poor: Implication of the Effects of Coexisting Macrovascular Complications (JDDM 54). *Diabetes Care* 2020; 43: 1102-10.
43. Vistisen D, Andersen GS, Hulman A, Persson F, Rossing P, Jørgensen ME. Progressive Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients With Diabetes After Moderate Loss in Kidney Function—Even Without Albuminuria. *Diabetes Care* 2019; 42: 1886-94.
44. Jin Q, Luk AO, Lau ESH, Tam CHT, Ozaki R, Lim CKP, et al. Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular and Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes: Findings From the Hong Kong Diabetes Biobank. *Am J Kidney Dis* 2022; S0272-6386(21)01052-0.
45. Penno G, Solini A, Orsi E, Bonora E, Fondelli C, Trevisan R, et al. Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicentre study. *Diabetologia* 2018; 61: 2277-89.
46. Yamanouchi M, Hoshino J, Ubara Y, Takaichi K, Kinowaki K, Fujii T, et al. Clinicopathological predictors for progression of chronic kidney disease in nephrosclerosis: a biopsy-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 34: 1182-8.
47. Robles NR, Villa J, Gallego RH. Non-Proteinuric Diabetic Nephropathy. *J Clin Med* 2015; 4: 1761-73.
48. Porrini E, Ruggenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 382-91.
49. Yamanouchi M, Mori M, Hoshino J, Kinowaki K, Fujii T, Ohashi K, et al. Retinopathy progression and the risk of end-stage kidney disease: results from a longitudinal Japanese cohort of 232 patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7: e000726.
50. Najafi L, Keshtkar Rajabi S, Pirsaeheb S, Keyvani H, Khajavi A, Shati M, et al. Assessment of Serum and Urine Neurophil Gelatinase-Associated Lipocalin (s-NGAL and u-NGAL) Level as a Predictive Factor of Disease Progression in Diabetic Nephropathy in Type 2 DM. *IJKD* 2021; 15: 270-8.
51. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, Niewczas MA, Binns AL, Roshan B, et al. High-Normal Serum Uric Acid Is Associated with Impaired Glomerular Filtration Rate in Nonproteinuric Patients with Type 1 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 706-13.

Review Article

Non-albuminuric Diabetic Kidney Disease in Diabetic Patients: A Review

Amouzegar A 

Firoozgar Clinical Research Development Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: Amouzegar.a@iums.ac.ir

Received: 02/03/2022 Accepted: 21/06/2022

Abstract

Introduction: The constantly increasing incidence of type 2 diabetes, probably due to obesity and sedentary life, has led to the increased incidence of macro- and microvascular diabetic complications such as nephropathy. Despite the prompt efforts to develop effective treatments for diabetes and slow the progression of its complications, it is still reported as the most common cause of chronic kidney disease in developed countries. Albuminuria has been widely accepted as the first sign of diabetic nephropathy and an independent factor for acute kidney failure. However, growing evidence suggests diminished kidney function and decreased glomerular filtration rate (GFR) in a significant number of non-albuminuric patients with type 1 or type 2 diabetes, known as non-albuminuric diabetic kidney disease (NA-DKD). This highlights the need for more research on reduced kidney function in non-albuminuric diabetic patients. The present study examined the known epidemiology, pathology, kidney prognosis, and mortality rate from NA-DKD compared to various types of albuminuria. The study also characterized the potential mechanisms of NA-DKD and discussed its future perspective.

Keywords: Type 2 diabetes, Diabetic nephropathy, Albuminuria, Non-albuminuric diabetic kidney disease