


Glicosúria nas doenças glomerulares primárias: prevalência e significância prognóstica

Glycosuria in primary glomerulopathies: prevalence and prognostic significance

Autores

Carolina Ormonde¹ 

Ivo Laranjinha²

Célia Gil²

Margarida Gonçalves²

Augusta Gaspar²

¹Hospital do Divino Espírito Santo, Avenida D.Manuel I, 9500-370, Ponta Delgada, Portugal.

²Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Avenida Prof. Dr. Reinaldo dos Santos, 2790-134, Carnaxide, Portugal.

Data de submissão: 05/05/2021.

Data de aprovação: 16/06/2021.

Correspondência para:

Carolina Ormonde.

E-mail: carolina.ormonde@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0115>

RESUMO

Introdução: Danos tubulares são comuns em doenças glomerulares (DG). Glicosúria é um marcador de disfunção tubular e pode detectar lesão tubular e progressão da DRC. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência e o valor prognóstico da glicosúria no diagnóstico em glomerulopatias primárias (GP). **Métodos:** Realizamos estudo retrospectivo de 24 meses em pacientes diagnosticados com GP em nosso centro entre 2009-2020. Excluímos pacientes diabéticos, uso de inibidores de SGLT2, pacientes transplantados e DG secundárias. Os pacientes dividiram-se em dois grupos de acordo com seu estado de glicosúria no diagnóstico. **Resultados:** Estudamos 115 pacientes. A prevalência global de glicosúria foi de 10% (n=11) e a nefropatia membranosa (NM) teve maior prevalência (n=5, 17,9%). Constatamos que pacientes com glicosúria apresentavam creatinina sérica mais elevada (2,4 vs. 1,2 mg/dL, p=0,030), albuminúria mais alta (4,8 vs. 1,9 g/g, p=0,004), e albumina sérica mais baixa (2,3 vs. 3,2 g/dL, p=0,021). Não encontramos associação com fatores prognósticos histológicos. Ao final do acompanhamento, pacientes com glicosúria tiveram maior prevalência do desfecho composto de DRC estágio 5D ou aumento de 50% na CrS basal (45,5% vs. 17,3%, p=0,037). Em pacientes com NM, os resultados foram semelhantes, mas encontramos uma associação de glicosúria com fibrose intersticial mais grave e atrofia tubular (25,0 vs. 0,0 %, p=0,032). **Conclusão:** 10% de nossos pacientes com GP têm glicosúria. A glicosúria no diagnóstico foi associada a uma apresentação clínica mais grave e pior desfecho renal. A associação com albuminúria mais elevada sugere que a função tubular tem um impacto na gravidade e nos desfechos da GP.

Descritores: Glicosúria; Glomerulonefrite; Prognóstico; Albuminúria; Túbulos renais proximais; Insuficiência Renal Crônica.

ABSTRACT

Introduction: Tubular damage is common in glomerular diseases (GD). Glycosuria is a marker of tubular dysfunction and may be used to detect tubular lesion and CKD progression. The aim of this study was to evaluate the prevalence and prognostic value of glycosuria at the time of diagnosis in primary glomerulopathies (PG). **Methods:** We conducted a 24-month retrospective study in patients diagnosed with PG in our center between 2009 and 2020. We excluded diabetic patients, use of SGLT2 inhibitors, transplant patients, and secondary GD. Patients were divided in two groups according to their glycosuria status at diagnosis. **Results:** We studied 115 patients. Global prevalence of glycosuria was 10% (n=11) and membranous nephropathy (MN) had the highest prevalence (n=5, 17.9%). We found that patients with glycosuria had higher serum creatinine (2.4 vs. 1.2 mg/dL, p=0.030), higher albuminuria (4.8 vs. 1.9 g/g, p=0.004), and lower serum albumin (2.3 vs. 3.2 g/dL, p=0.021). We did not find association with histological prognostic factors. At the end of follow-up, patients with glycosuria had higher prevalence of the composite outcome of stage 5D CKD or 50% increase in basal SCr (45.5% vs. 17.3%, p=0.037). In patients with MN, results were similar but we were able to find an association of glycosuria with more severe interstitial fibrosis and tubular atrophy (25.0 vs. 0.0 %, p=0.032). **Conclusion:** Ten percent of our patients with PG have glycosuria. Glycosuria at the time of diagnosis was associated with more severe clinical presentation and worst renal outcome. The association with higher albuminuria suggests that tubular function has an impact on the severity and outcomes of PG.

Keywords: Glycosuria; Glomerulonephritis; Prognosis; Albuminuria; Kidney Tubules, Proximal; Renal Insufficiency, Chronic.



INTRODUÇÃO

A glicose é filtrada livremente no glomérulo e é quase completamente reabsorvida nos túbulos proximais pelos cotransportadores de sódio-glicose (SGLT)¹. A glicosúria, em pacientes não diabéticos euglicêmicos, é um marcador conhecido de disfunção tubular proximal². Pode estar presente com outras manifestações da Síndrome de Fanconi como aminoacidúria, hiperuricosúria, hiperfosfatúria e acidose tubular^{2,3}.

A glicosúria pode ser um marcador valioso de prognóstico em doenças renais. É um teste extremamente fácil e barato. Além disso, parece se correlacionar com uma doença histológica mais grave^{2,4}. A glicosúria é relatada como sendo cada vez mais frequente à medida que a doença renal crônica (DRC) progride¹. Os mecanismos do ciclo vicioso de progressão da DRC, com inflamação tubular e expansão de dano intersticial, são responsáveis pelo aparecimento de marcadores de disfunção tubular na urinálise, particularmente a glicosúria^{2,5}.

Não há estudos comparando a prevalência de glicosúria em várias etiologias de DRC. No entanto, alguns estudos mostraram que a mesma pode ser causada não apenas por mecanismos de progressão da DRC, mas também por danos adicionais causados por proteínas filtradas em doenças glomerulares (DG)¹. Além disso, parece que a quantidade de proteinúria se correlaciona com o risco de progressão da DRC^{6,7}. Alguns estudos relataram que a glicosúria não é rara em DG e pode ser um marcador de disfunção tubular e de pior prognóstico^{4,8,9}.

Com isto em mente, levantamos a hipótese de que a glicosúria pode ser um marcador fácil, barato e útil em glomerulopatias primárias (GP) para detectar um pior prognóstico no momento do diagnóstico. Muito poucos e pequenos estudos avaliaram a prevalência e a relevância da glicosúria em GP em adultos². Portanto, nosso estudo teve como objetivo avaliar a prevalência e o valor prognóstico da glicosúria no momento do diagnóstico em adultos com GP, bem como analisar sua associação com a gravidade da GP.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO

Este foi um estudo de coorte retrospectivo de centro único, de 2 anos, de pacientes com glomerulonefrite primária comprovada por biópsia.

ASSUNTOS E MÉTODOS

Selecionamos todos os pacientes diagnosticados com GP em nosso centro entre 2009 e 2020 - 115 foram elegíveis para o estudo. Incluímos pacientes com doença de lesões mínimas (MCD, do inglês *minimal change disease*) comprovada por biópsia, glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), nefropatia membranosa (NM) e nefropatia por IgA (NIgA). Os critérios de exclusão foram: pacientes com diabetes e intolerância à glicose, uso de inibidores de SGLT2, menores de 18 anos, pacientes com transplante renal, e glomerulopatias secundárias. Dados demográficos e clínicos e resultados laboratoriais e de biópsia foram coletados dos prontuários médicos dos pacientes.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas são expressas como frequências, e as variáveis contínuas não paramétricas, como valores medianos com intervalo interquartil (IIQ). A comparação entre variáveis foi realizada usando o teste de Wilcoxon para variáveis não paramétricas e o teste χ^2 para variáveis categóricas. As curvas de sobrevida foram estimadas pela análise de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log-rank. A análise de regressão logística foi utilizada para análise multivariável. Os dados foram analisados usando o SPSS Statistics 25.0. Resultados significativos foram considerados quando o valor de p foi inferior a 0,05.

RESULTADOS

Estudamos 115 pacientes com GP. Quarenta pacientes (34,8%) apresentavam NIgA, 28 (24,3%) NM, 27 (23,5%) GESF, e 20 (17,4%) MCD. As características basais dos pacientes inscritos no estudo estão descritas na Tabela 1.

A prevalência global de glicosúria foi de 10% (n=11). Os pacientes com NM tiveram maior prevalência de glicosúria (n=5, 17,9%), seguidos por GESF (n=3, 11,1%), NIgA (n=2, 5,0%) e MCD (n=1, 5,0%). Estes valores de prevalência não foram estatisticamente diferentes (p=0,290). Além disso, os dados demográficos não eram diferentes entre pacientes com ou sem glicosúria (Tabela 1).

ANÁLISE BASAL

Constatamos que pacientes com glicosúria, comparados com pacientes sem, tinham creatinina sérica (CrS) mais elevada (2,4 vs. 1,2 mg/dL, p=0,030) e menor taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) (25,2 vs. 63,0 mL/min/1,73 m²,

$p=0,050$), albuminúria mais alta (AlbU) (4,8 vs. 1,9 g/g, $p=0,004$) e albumina sérica mais baixa (AlbS) (2,3 vs. 3,2 g/dL, $p=0,021$). Também encontramos níveis mais baixos de hemoglobina em pacientes com glicosúria (12,7 vs. 13,4 g/L, $p=0,031$).

Em uma análise multivariada, a glicosúria foi associada positivamente com o diagnóstico de NM (OR 10,9, 95% IC 1,490-79,020, $p=0,019$), CrS (OR 2,6, 95% IC 1,074-6,317, $p=0,034$), e AlbU (OR 1,0, 95% IC 1,000-1,001, $p=0,016$), mas não com hematúria, proporção de glomérulo esclerótico (%GE), e fibrose intersticial e atrofia tubular (FIAT).

Contudo, não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com e sem glicosúria nos marcadores histológicos de cronicidade, como proporção de %GE ou FIAT (Tabela 1).

ANÁLISE DE ACOMPANHAMENTO

A análise do período de acompanhamento está descrita na Tabela 2. O acompanhamento médio foi de 19 (6-24) meses. Pacientes com glicosúria apresentaram piores desfechos renais com maior prevalência do desfecho composto de DRC estágio 5D ou aumento de 50% na CrS basal (45,5% vs 17,3%, $p=0,037$). Em uma análise de Kaplan-Meier (Figura 1) confirmamos que pacientes sem glicosúria tiveram um período mais longo para atingir a DRC estágio 5D ou aumento de 50% na CrS (teste de log-rank, $p=0,011$). A análise de regressão de Cox confirmou estes resultados em um modelo ajustado para idade,

hipertensão, terapia de imunossupressão e AlbU no início do estudo (HR=4,461, 95% IC 1,319-15,088, $p=0,016$). Não encontramos diferenças entre os dois grupos em CrS e taxa de declínio da TFGe ou AlbU em 1 ano e 2 anos.

A evolução da glicosúria durante o acompanhamento foi variável - alguns pacientes resolveram e alguns mantiveram. Não conseguimos encontrar nenhuma associação entre a evolução da mesma e fatores prognósticos.

NEFROPATIA MEMBRANOSA

Uma vez que a NM é a GP com maior prevalência de glicosúria, realizamos uma subanálise neste grupo de pacientes. Os resultados são apresentados na Tabela 3. Assim como na análise global, os pacientes de NM com glicosúria apresentaram CrS basal mais elevada (2,4 vs. 1,0 mg/dL, $p=0,021$) e AlbU mais alta (7,1 vs. 3,5 g/g, $p=0,033$). Eles também apresentaram menor TFGe à apresentação (25,2 vs. 89,9 mL/min/1,73m², $p=0,021$) e hemoglobina mais baixa (12,2 vs. 13,5 g/L, $p=0,015$) do que pacientes com NM sem glicosúria.

Em contraste com os valores basais globais, conseguimos mostrar que pacientes de NM com glicosúria apresentaram FIAT mais alta (25,0 (5,3-50,0) vs. 0,0 (0,0-20,0) %, $p=0,032$) quando comparados com os pacientes com NM sem glicosúria.

No final do período de acompanhamento não houve diferença entre grupos em todos os desfechos (CrS, AlbU, declínio da TFGe e progressão para DRC 5D ou aumento de 50% na CrS).

TABELA 1 DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E ANALÍTICOS BASAIS

Características	Todos (n=115)		Grupo glicosúria (n=11)		Grupo sem glicosúria(n=104)		valor de p
Idade - média (IIQ), anos	43,9	(33,6-58,5)	41,3	(30,4-58,2)	44,3	(33,8-59,0)	0,827
Sexo masculino - n (%)	71	(61,7%)	9	(81,8%)	62	(59,6%)	0,150
Hipertensão - n (%)	49	(42,6%)	6	(54,5%)	43	(41,3%)	0,626
Creatinina Sérica - média (IIQ), mg/dL	1,3	(1,0-2,0)	2,4	(1,2-4,0)	1,2	(0,9-1,8)	0,030
TFGe - média (IIQ), mL/min/1,73m ²	57,7	(37,9-91,0)	25,2	(12,9-69,1)	63,0	(39,8-91,9)	0,050
Albuminúria - média (IIQ), g/g	2,3	(1,1-4,7)	4,8	(3,0-7,3)	1,9	(1,0-4,3)	0,004
Albumina Sérica - média (IIQ), g/dL	3,2	(2,0-4,0)	2,3	(1,8-2,7)	3,2	(2,0-4,1)	0,021
Microhematúria - n (%)	87	(75,7%)	10	(90,9%)	77	(74,0%)	0,215
Hemoglobina - média (IIQ), g/dL	13,3	(12,5-14,6)	12,7	(11,0-13,4)	13,4	(12,6-14,7)	0,031
Ácido Úrico Sérico - média (IIQ), mg/dL	6,5	(5,1-8,3)	5,4	(4,3-6,5)	6,9	(5,2-8,3)	0,062
Fosfato Sérico - média (IIQ), mg/dL	4,1	(3,5-4,5)	4,4	(3,4-5,5)	4,0	(3,5-4,5)	0,194
%GE - média (IIQ), %	10,0	(0,0-33,3)	9,1	(0,0-60,0)	10,6	(0,0-32,8)	0,546
FIAT - média (IIQ), %	10,0	(0,0-30,0)	10,0	(0,0-40,0)	12,5	(0,0-30,0)	0,916

DISCUSSÃO

A glicosúria foi encontrada na apresentação em 10% dos pacientes com GP. Ela foi associada a uma apresentação clínica mais grave de GP (com menor TFGe, níveis mais altos de AlbU e menor AlbS). Também descobrimos que pacientes com glicosúria tinham pior prognóstico renal com maior risco de progressão da DRC do que o grupo sem. A prevalência de glicosúria em pacientes com NM (18%) foi maior do que em outras GP. Igualmente, pacientes com NM com glicosúria apresentaram uma doença mais grave no momento do diagnóstico, incluindo maior FIAT, do que pacientes com NM.

Estudos semelhantes relataram maior prevalência de glicosúria em GP (28%)^{2,4}. Nossa menor prevalência pode estar associada ao fato de que só contabilizamos como pacientes glicosúricos aqueles com glicosúria no momento do diagnóstico, enquanto outros estudos a contabilizaram quando presente em vários períodos da doença. Outros estudos também relataram a NM como a GP com maior prevalência de glicosúria (até 50%)^{4,8}.

Poucas investigações estudaram o impacto da glicosúria em GP. Woronik et al. (1998)⁴ estudaram 60 pacientes com GP retrospectivamente e Praga et al. (1991)² investigaram a disfunção tubular em 36 pacientes nefróticos. A glicosúria foi muito mais frequente do que outras manifestações da Síndrome de Fanconi. Semelhante aos nossos achados, estes estudos relataram níveis de CrS mais altos, AlbU mais elevada e AlbS mais baixa no grupo glicosúria. Além disso, eles confirmaram níveis mais altos de FIAT e piores desfechos renais em pacientes com glicosúria^{2,4}.

Algumas investigações sugerem que lesões tubulointersticiais podem se correlacionar melhor

com desfechos na GP do que os próprios danos glomerulares^{10,11}. Eles supõem que essa relação glomerular-tubular, que pode ser mediada pela albuminúria, poderia ser bidirecional. O dano tubular pode ser causa e consequência de albuminúria mais elevada e piores desfechos renais na GP. Além disso, há relatos de casos que mostram que a função tubular tem um impacto proeminente nos níveis de albuminúria - pacientes com doenças renais tubulares típicas apresentam albuminúria mesmo na ausência de lesões glomerulares^{3,12}.

Existem várias hipóteses sobre os mecanismos de disfunção tubular na GP. O mais amplamente aceito é que existe uma associação entre a quantidade de proteínas filtradas e o grau de dano tubular¹³. Após serem filtradas, as proteínas (incluindo albumina) são reabsorvidas nos túbulos proximais por endocitose, principalmente no segmento S1^{9,10,12,14}. Reubi et al. (1984)⁸ realizaram experimentos de titulação de glicose em 20 pacientes nefróticos e descobriram que pacientes que apresentam glicosúria demonstram uma cinética comprometida dos túbulos proximais. Em doenças proteinúricas, como a DG, a sobrecarga de proteínas glomerulares filtradas supera a capacidade de reabsorção tubular^{1,9,15}. Reconhece-se atualmente que a quantidade de proteínas filtradas é muito maior do que se pensava anteriormente e que sua reabsorção pelo túbulo proximal é essencial para determinar a quantidade excretada^{14,16,17}.

Há um complexo crosstalk entre células glomerulares e tubulares^{13,18}. A sobrecarga de proteínas e a endocitose excessiva desencadeia danos tubulares por meio da ativação de várias moléculas e vias inflamatórias: moléculas de ativação do complemento (principalmente C3), quimiocinas

TABELA 2 ANÁLISE DE ACOMPANHAMENTO DE VINTE E QUATRO MESES

Características	Grupo glicosúria		Grupo sem glicosúria		valor de p
Terapia imunossupressora - n (%)	7	(63,6%)	59	(56,7%)	0,766
1-a CrS – média (IIQ), mg/dL	1,2	(1,0-1,7)	1,2	(0,8-1,6)	0,467
2-a CrS – média (IIQ), mg/dL	1,5	(1,2-1,1)	1,2	(0,8-1,6)	0,243
Taxa de declínio da TFGe – média (IIQ), mL/min/1,73m ² /ano	-0,6	(-14,1-4,2)	0,6	(-2,0-5,0)	0,648
1-a AlbU – média (IIQ), g/g	0,6	(0,3-1,8)	0,4	(0,08-1,4)	0,693
1-a AlbU – média (IIQ), g/g	2,0	(0,3-3,7)	0,3	(0,08-0,9)	0,156
2-a DRC estágio 5D ou 50% aumento em CrS – n (%)	5	(45,5%)	18	(17,3%)	0,037

1-a – 1 ano; 2-a – 2 anos

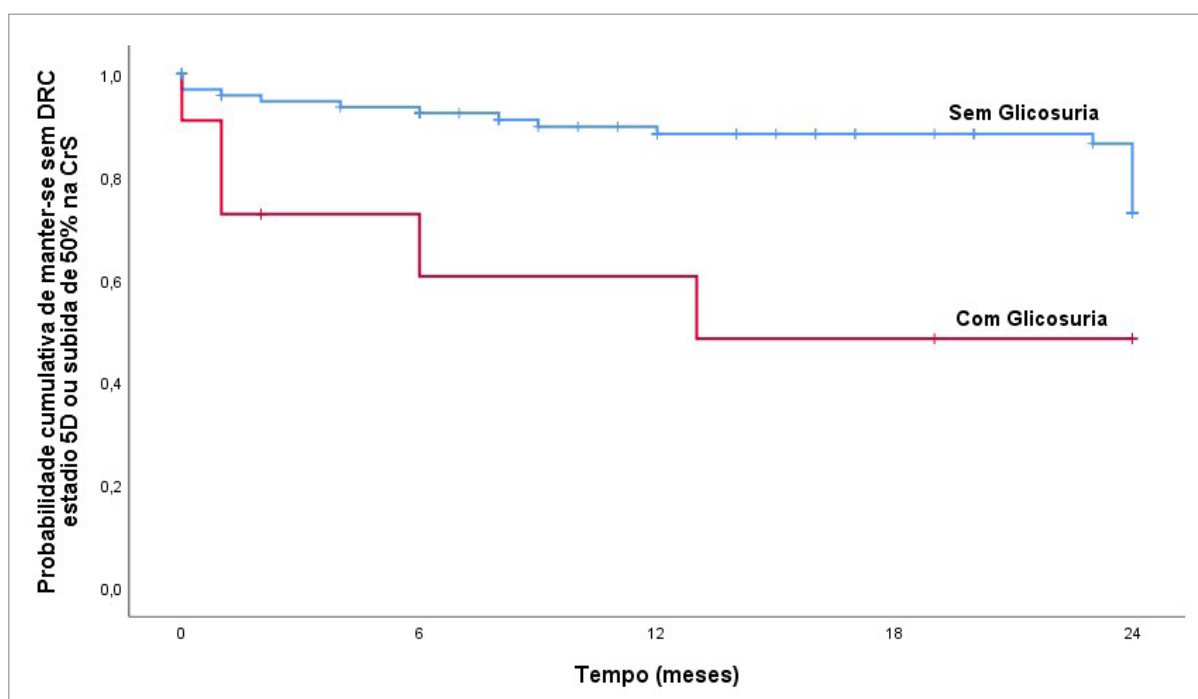


Figura 1. Sobrevida renal (DRC estágio 5D ou aumento de 50% em CrS) pela análise de Kaplan-Meier para todas as doenças glomerulares primárias.

TABELA 3 CARACTERÍSTICAS BASAIS DE PACIENTES COM NEFROPATIA MEMBRANOSA

Características	Todos		Grupo glicosúria		Grupo sem glicosúria		valor de p
	(n=28)		(n=5)		(n=23)		
Idade – média (IIQ), anos	51,5	(41,3-60,4)	52,8	(40,6-67,0)	50,2	(41,3-60,4)	0,928
Sexo masculino - n (%)	20	(71,4%)	4	(80,0%)	16	(69,6%)	0,640
Hipertensão - n (%)	12	(42,9%)	4	(80,0%)	8	(34,8%)	0,064
Creatinina Sérica – média (IIQ), mg/dL	1,1	(0,9-1,7)	2,4	(1,3-3,5)	1,0	(0,8-1,6)	0,021
TFGe – média (IIQ), mL/min/1,73m ²	72,1	(41,8-96,5)	25,2	(18,8-58,9)	89,9	(51,4-98,6)	0,021
Albuminúria – média (IIQ), g/g	3,8	(2,8-6,7)	7,1	(4,5-15,4)	3,5	(2,4-5,0)	0,033
Albumina Sérica – média (IIQ), g/dL	2,4	(1,9-3,0)	2,6	(1,9-3,1)	2,4	(1,8-2,7)	0,950
Microhematúria - n (%)	18	(64,3%)	4	(80,0%)	14	(60,9%)	0,418
Hemoglobina – média (IIQ), g/dL	13,3	(12,3-13,9)	12,2	(10,3-12,8)	13,5	(12,8-14,5)	0,015
%GE – média (IIQ), %	0,0	(0,0-17,3)	9,1	(0,0-59,8)	0,0	(0,0-9,7)	0,173
FIAT – média (IIQ), %	0,3	(0,0-28,8)	25,0	(5,3-50,0)	0,0	(0,0-20,0)	0,032

(especialmente MCP-1), agentes vasoativos (endotelina-1), e espécies reativas de oxigênio. Não se sabe quais proteínas filtradas (albumina ou outras) são responsáveis por esses mecanismos^{9,11,19}. Esta inflamação leva à infiltração tubular e intersticial de células inflamatórias, particularmente células T e macrófagos. Além disso, outros mecanismos como obstrução do lúmen tubular por proteínas e cilindros e produção de outras moléculas inflamatórias por glomérulos danificados também podem contribuir para este processo^{9,11}. Esta cascata induz inflamação contínua e ativação de fibroblastos em todos os

compartimentos renais, perpetuando um círculo vicioso^{1,18}.

Assim, tanto a função glomerular quanto a tubular contribuem para a excreção urinária de proteínas. Defeitos tubulares proximais podem afetar a fisiopatologia e o prognóstico da DG¹³.

Outro fato interessante apresentado na literatura é que a glicosúria diminui ou se resolve após a remissão da síndrome nefrótica^{4,8}. Na verdade, a glicosúria (como um marcador de disfunção tubular) pode estar presente no início da doença, mas pode ser reversível se lesões inflamatórias não progredirem

para fibrose^{13,20}. No entanto, a persistência da mesma pode ser um marcador de lesões fibróticas crônicas na DRC progressiva.

Nosso estudo teve várias limitações: foi um estudo de centro único, o que torna a generalização limitada, uma pequena coorte retrospectiva, com diferentes tipos de DG histológicas incluídas, o que pode conferir heterogeneidade à amostra, e nosso acompanhamento pode ser considerado muito curto para avaliar os desfechos renais em GP.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a glicosúria pode ser um marcador fácil, barato e útil em GPs para detectar uma doença mais grave no momento do diagnóstico e se preparar para um pior prognóstico a longo prazo. Estudos prospectivos e mais extensos são necessários para confirmar nossos resultados.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CO: coleta de dados, análise estatística e redação do manuscrito. IL: desenho do estudo, interpretação dos resultados e redação do manuscrito. CG: revisão crítica. MG: revisão crítica. AG: revisão crítica.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- Hung CC, Lin HYH, Lee JJ, Lim LM, Chiu YW, Chiang HP, et al. Glycosuria and renal outcomes in patients with nondiabetic advanced chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2016 Dec;6:39372. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep39372>
- Praga M, Andres A, Hernandez E, Montoyo C, Mazuecos A, Campo C, et al. Tubular dysfunction in nephrotic syndrome: incidence and prognostic implications. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6(10):683-8.
- Tu H, Mou L, Zhu L, Jiang Q, Gao DS, Hu Y. Acquired Fanconi syndrome secondary to light chain deposition disease associated with monoclonal gammopathy of renal significance: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):1-5.
- Woronik V, Freitas IF, Saldanha LB, Sabbaga E, Marcondes M. Glycosuria in glomerular diseases: histopathology and clinical correlations. *Braz J Med Biol Res*. 1998 May;31(5):633-7.
- Eddy AA, Neilson EG. Chronic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;17(11):2964-6.
- Liu CF, Xu YZ, Ding XQ, Fu CS, Zhang ZG, Guo MY. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2005;31(1):1-11.
- Huh H, Lee H, Lee JP, Kim DK, Oh S, Oh YK, et al. Factors affecting the long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy. *BMC Nephrol*. 2017 Mar;18(104):4-11.
- Reubi FC, Seiler A. Renal glycosuria in patients with the nephrotic syndrome. *Klin Wochenschr*. 1984 Jul;62(13):621-30.
- Meyer TW. Tubular injury in glomerular disease. *Kidney Int*. 2003 Feb;63(2):774-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00795.x>
- Kwok S, D'Agati V, Anis K, Jim B. An unusual case of nephrotic syndrome and glucosuria. *Am J Kidney Dis*. 2012 May;59(5):734-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.10.055>
- D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of the renal damage. *Am J Kidney Dis*. 1995 Jul;26(1):124-32.
- West BL, Picken MM, Leehey DJ. Albuminuria in acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(10):2953-6.
- Ruggenti P, Remuzzi G. The role of protein traffic in the progression of renal diseases. *Annu Rev Med*. 2000;51:315-27.
- Dickson LE, Wagner MC, Sandoval RM, Molitoris BA. The proximal tubule and albuminuria: really!. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Mar;25(3):443-53.
- Wang S, Pan Q, Xu C, Li JJ, Tang HX, Zou T, et al. Massive proteinuria-induced injury of tubular epithelial cells in nephrotic syndrome is not exacerbated by furosemide. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(4):1700-6.
- Russo LM, Sandoval RM, McKee M, Osicka TM, Collins AB, Brown D, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int*. 2007 Mar;71(6):504-13.
- Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. *Int J Nephrol*. 2012;2012:481520.
- Tan RJ, Li Y, Rush BM, Cerqueira DM, Zhou D, Fu H, et al. Tubular injury triggers podocyte dysfunction by b-catenin-driven release of MMP-7. *JCI Insight*. 2019 Dec;4(24):e122399.
- Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage?. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;17(11):2974-84.
- Limsuwat C, Prabhakar SS. Reversible renal glycosuria in acute interstitial nephritis. *Am J Med Sci*. 2012 Sep;344(3):245-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318254bd71>