

Acúmulo de produtos finais de glicação avançada na pele prediz desfechos renais em diabetes tipo 2: resultados do Estudo Brasileiro sobre Diabetes

Skin accumulation of advanced glycation end-products predicts kidney outcomes in type 2 diabetes: results from the Brazilian Diabetes Study

Autores

Joaquim Barreto¹ 
 Marília Martins¹ 
 Cynthia M. Borges² 
 Sofia Helena Vitte¹ 
 Wilson Nadruz Junior³ 
 Rodrigo Bueno de Oliveira² 
 Andrei C. Sposito^{1,3} 

¹Universidade Estadual de Campinas, Área de Cardiologia, Laboratório de Aterosclerose e Biologia Vascular, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade Estadual de Campinas, Área de Nefrologia, Laboratório para Avaliação do Distúrbio Mineral e Ósseo em Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

³Universidade Estadual de Campinas, Área de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 14/03/2024.

Data de aprovação: 05/06/2024.

Data de publicação: 23/08/2024.

Correspondência para:

Joaquim Barreto.
 E-mail: joaquimbarretoantunes@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-0047pt>

RESUMO

O acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs, do inglês *advanced glycation end-products*) provoca comprometimento morfofuncional dos rins. Os níveis de AGEs podem ser estimados de forma não invasiva por autofluorescência da pele (sAF). Exploramos se a sAF elevada prediz desfechos renais em indivíduos com diabetes tipo 2 (DT2). O estudo foi realizado como uma análise predefinida do Estudo Brasileiro sobre Diabetes, uma coorte prospectiva de centro único de adultos com DT2. Foram considerados os dados de 155 indivíduos acompanhados por até 1.716 dias. A incidência de eventos renais adversos maiores (MAKE, por sua sigla em inglês) foi de 9,6%. Indivíduos com sAF acima da mediana apresentaram maior incidência de MAKEs (4,6% *vs.* 21%; $p = 0,002$), com HR de 3,39 [IC 95%: 1,06–10,85; $p = 0,040$] após ajuste por idade e sexo. A alteração média da TFG_e ajustada foi de 1,08 unidades (EP: 1,15; IC95%: –1,20, 3,37) no grupo de baixa sAF e de –5,19 unidades [EP: 1,93; IC95%: –9,10, –1,29] no grupo de elevada sAF (diferença entre sujeitos: F: 5,62; $p = 0,019$). O grupo sAF elevada apresentou maior prevalência de declínio rápido em comparação ao grupo sAF baixa (36,7% *vs.* 15,8%; $p = 0,028$). Em conclusão, a sAF elevada foi relacionada ao aumento da incidência de MAKEs e ao declínio mais rápido da TFG_e entre indivíduos com DT2. Tal fato deve ser considerado pelos profissionais de saúde ao identificar indivíduos mais propensos a complicações renais relacionadas ao diabetes.

Descritores: Insuficiência Renal Crônica; Produtos Finais de Glicação Avançada; Diabetes Mellitus Tipo 2.

ABSTRACT

The accumulation of advanced glycation end-products (AGEs) elicits morphofunctional kidney impairment. AGEs levels can be noninvasively estimated by skin autofluorescence (SAF). We explored whether high SAF predicts kidney outcomes in type 2 diabetes (T2D) individuals. The study was conducted as a predefined analysis of the Brazilian Diabetes Study, a prospective single-center cohort of T2D adults. Data from 155 individuals followed for up to 1716 days were considered. The incidence of major adverse kidney events (MAKE) was 9.6%. Individuals with above-median SAF had a higher incidence of MAKEs (4.6% *vs.* 21%; $p = 0.002$), with an HR of 3.39 [95% CI: 1.06–10.85; $p = 0.040$] after adjustment by age and gender. The mean adjusted eGFR change was 1.08 units (SE: 1.15; 95%CI: –1.20, 3.37) in the low SAF and –5.19 units [SE: 1.93; 95%CI: –9.10, –1.29] in the high SAF groups (between-subject difference: F: 5.62, $p = 0.019$). The high-SAF group had a greater prevalence of rapid decliners than the low-SAF group (36.7% *vs.* 15.8%; $p = 0.028$). In conclusion, high SAF was related to increased incidence of MAKEs and faster decline in eGFR among T2D subjects. This should be considered by healthcare providers when identifying individuals more prone to diabetes-related kidney complications.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Glycation End Products, Advanced; Diabetes Mellitus, Type 2.



INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) afeta um terço dos indivíduos com diabetes e aumenta o risco de mortalidade e incapacidade¹. À medida que a prevalência do diabetes aumenta globalmente, ultrapassando atualmente 573 milhões de casos, a identificação de indivíduos predispostos a complicações renais é fundamental para reduzir a mortalidade².

A avaliação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) acumulados na pele, medidos convenientemente por meio da autofluorescência da pele (sAF), surge como uma estratégia promissora para identificar indivíduos diabéticos e não diabéticos em risco de complicações relacionadas aos AGEs^{3,4}. Na verdade, dados experimentais anteriores indicam o acúmulo de AGE nos rins, desencadeando apoptose podocitária, comprometimento morfofuncional mesangial e hiperpermeabilidade vascular, todos os quais contribuem para o declínio acelerado da função renal⁵.

No contexto da DRC, o acúmulo de AGE pode ser exacerbado pelo aumento de sua formação devido ao estresse oxidativo e carbonílico, com deterioração concomitante da função renal. Esses AGEs quimicamente estáveis ligados a proteínas de vida longa refletem o estresse metabólico cumulativo, que perpetua o dano celular por meio da modificação direta de proteínas, alterações funcionais ou ligação a receptores específicos de AGEs (RAGEs), induzindo uma série de respostas celulares que culminam em lesões⁶. Consequentemente, os AGEs representam potenciais biomarcadores para a avaliação da progressão da doença renal na DRC^{7,8} (Figura S1).

Apesar disso, o valor preditivo do aumento da sAF para desfechos renais adversos é pouco explorado, particularmente na população brasileira, que apresenta características demográficas, étnicas e epidemiológicas singulares. Para abordar essa lacuna, investigamos a associação entre os níveis de sAF e a incidência de desfechos renais entre indivíduos com DT2 em um centro de pesquisa terciário.

MÉTODOS

Este estudo foi uma análise predefinida do Estudo Brasileiro sobre Diabetes (clinicaltrials.gov: NCT04949152), uma coorte prospectiva de DT2 realizada por um centro de pesquisa médica no Brasil. O perfil da coorte foi publicado anteriormente e

está detalhado no material suplementar⁹. A sAF foi avaliada no início do estudo, enquanto amostras de sangue e urina foram coletadas também no início do estudo e regularmente, a partir de então, para avaliar os desfechos.

O dispositivo AGE-Reader™ (*DiagnOptics BV*, Groningen, Holanda) foi utilizado para estimar a concentração de AGEs na pele com base na fluorescência emitida, que foi calculada em triplicata na face ventral do antebraço¹⁰. Foram considerados somente os indivíduos com um índice de reflexão cutânea de fototipo de 6% (classe I a IV de Fitzpatrick). Como não existe um valor de referência validado de sAF para nossa população, os participantes foram agrupados como sAF elevada ou baixa com base no valor com maior precisão para o desfecho de interesse na análise da curva ROC (*Receiver Operation Curve*)¹⁰.

Amostras de sangue total foram coletadas em tubos a vácuo com EDTA de 4 ml e centrifugadas a 3500 rev/min por 10 minutos a 4°C. O plasma foi aliquoteado em criotubos e congelado a -80°C até a análise. A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi calculada usando os níveis de creatinina sérica e a equação CKD *Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), conforme validado anteriormente¹¹. Amostras pontuais de urina foram analisadas para medição dos níveis de creatinina e albumina. A relação albumina/creatinina superior a 30 mg/g foi considerada anormal¹².

O desfecho primário foi a diferença entre os grupos sAF na incidência de eventos renais adversos maiores (MAKEs), definidos como o surgimento recente de qualquer um dos seguintes: proteinúria persistente, TFGe < 60 mL/min/1,73 m², redução da TFGe de mais de 40% em relação ao valor basal, doença renal em estágio terminal como TFGe < 15 mL/min/1,73 m² ou início de terapia renal substitutiva e óbito por causa renal¹³. Os desfechos secundários foram: (i) a diferença entre os grupos na alteração média anualizada da TFGe desde o início até a última medição da TFGe; (ii) a diferença na prevalência de declínio rápido, definido como indivíduos com uma queda anualizada da TFGe superior a 5 mL/min/1,73 m²^{12,14}.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As médias foram comparadas pelo teste t de Student quando os dados apresentavam distribuição normal e pelo teste de Mann-Whitney quando os dados

apresentavam distribuição não normal. De acordo com o valor de sAF, o *hazard ratio* (HR) de MAKE foi estimado pela regressão de Cox e ajustado por covariáveis. A ANOVA de medidas repetidas foi utilizada para comparar a variação da TFGe entre sujeitos nos grupos de sAF. A alteração anualizada da TFGe entre sua primeira e última medição foi classificada para se ajustar à normalidade e comparada por rANCOVA usando a sAF como variável independente. ROC e a estatística de concordância (C) foram utilizadas para analisar a capacidade da sAF de prever MAKE. Todas as análises foram realizadas usando o SPSS 28.0 versão para MAC, e considerou-se significativo o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram considerados os dados de 155 indivíduos, acompanhados por até 1.716 dias (mediana: 971; IIQ: 550; intervalo: 28–1716 dias). Essa população apresentou média de idade de 58 ± 7 anos, 64% eram do sexo masculino e a duração mediana do DT2 foi de 9 anos (IIQ: 10,6). A prevalência de doença cardiovascular (DCV) prévia foi de 19,4% (18,1% de doença coronariana e 1,3% de acidente vascular cerebral prévio), 3,2% eram fumantes ativos e 91% apresentaram hipertensão. A pressão arterial sistólica e diastólica média foi de 144 ± 21 mmHg e 85 ± 12 mmHg, respectivamente, o índice de massa corporal (IMC) foi de $30 \pm 4,6$ kg/m², e a hemoglobina glicada (HbA1c) média foi de $8 \pm 1,6$ %. A TFGe basal foi de 86 mL/min/1,73 m² (grau 1: 50%; grau 2: 42,6%; grau 3A: 4,7%; grau 3B: 1,4%; grau 4: 1,4%), e 14,8% apresentaram albuminúria anormal (A1: 34,8%; A2: 11,6%; A3: 3,2%).

Durante o período de acompanhamento, foram relatados 15 (9,7%) MAKEs: 10 incidentes de DRC (6,5%), 1 (0,1%) declínio da TFGe $> 40\%$ e 4 casos de proteinúria de início recente (2,6%).

O grupo MAKE apresentou valores mais elevados de sAF [2,50 (IIQ: 0,7) *vs.* 3,02 (IIQ: 0,8); $p = 0,008$] e IMC [$29 \pm 5,6$ *vs.* $32 \pm 6,8$; $p = 0,008$] e teve maior prevalência de DCV prévia (16,4% *vs.* 40%; $p = 0,033$) em comparação com o grupo sem MAKE (Tabela 1). Na regressão univariada de Cox, sAF [HR: 2,847; IC 95%: 1,308, 6,197; $p = 0,008$, por unidade], DCV [HR: 3,23; IC 95%: 1,14–9,10; $p = 0,027$] e IMC [HR: 1,142; IC 95%: 1,035–1,260; $p = 0,008$] foram correlacionados a MAKE. Além disso,

sAF [HR: 3,937; IC 95%: 1,707–9,081; $p = 0,001$] e IMC [HR: 1,176; IC 95%: 1,064–1,300; $p = 0,001$], mas não DCV (HR: 2,849; IC 95%: 0,932–8,706; $p = 0,066$), foram independentemente correlacionados a MAKE após ajuste por covariáveis.

A sAF apresentou uma área sob a curva (AUC) de 0,786 (EP: 0,067; IC 95%: 0,654–0,917; $p < 0,001$) para MAKE. A estatística K-S retornou o valor de corte ideal de sAF de 2,85 UA (sensibilidade: 80%, especificidade: 26%) e um teste não paramétrico máximo de Kolmogorov-Smirnoff de 0,538, indicando que a sAF foi melhor em prever desfechos renais para essa população do que um modelo aleatório.

Com base nesse achado, agrupamos os pacientes em sAF elevada ($n = 46$; $\geq 2,85$ UA) e sAF baixa ($n = 109$; $< 2,85$ UA). Em comparação com o grupo sAF baixa, o grupo sAF elevada era mais velho (57 ± 7 anos *vs.* $61 \pm 4,9$ anos; $p < 0,001$) e apresentava maior frequência de homens [57,8% *vs.* 78,3%; $p = 0,015$] (ver Tabela S1). O grupo sAF baixa apresentou 5 (4,6%) e o sAF elevada apresentou 10 (21,7%) MAKEs ($p = 0,002$), com HR de 4,58 (IC 95%: 1,56–13,46; $p = 0,006$) no modelo não ajustado e HR de 3,39 [IC 95%: 1,06 – 10,85; $p = 0,040$] após ajuste por idade e sexo (Figura 1). Ajustes adicionais por pressão arterial sistólica e HbA1c, que são fatores de risco conhecidos para MAKEs, não anularam a influência da sAF elevada nos desfechos [HR: 5,28; IC 95%: 1,44, 19,37; $p = 0,012$].

No início do estudo, a TFGe foi comparável entre os grupos sAF. Os níveis de TFGe permaneceram inalterados no grupo de baixa sAF ($87 + 18$ unidades *vs.* $88 + 18$ unidades; $p = 0,078$), enquanto a TFGe diminuiu significativamente entre os indivíduos com sAF elevada ($83 + 17$ unidades *vs.* $78 + 19$ unidades; $p = 0,025$). A alteração média da TFGe ajustada foi de 1,08 unidades (EP: 1,15; IC de 95%: –1,20, 3,37) no grupo sAF baixa e de –5,19 unidades [EP: 1,93; IC de 95%: –9,10, –1,29] no grupo sAF elevada (diferença entre sujeitos: $F: 5,62$, $p = 0,019$) (Figura 2). O grupo sAF elevada apresentou maior prevalência de declínio rápido em comparação ao grupo sAF baixa (36,7% *vs.* 15,8%; $p = 0,028$).

DISCUSSÃO

O acúmulo de AGEs na pele oferece um método viável e reproduzível para identificar indivíduos com maior risco de desfechos renais adversos. Nosso estudo demonstrou que valores elevados de sAF

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS BASAIS DE ACORDO COM O STATUS DO DESFECHO RENAL

	Nenhum desfecho renal adverso (n = 140)	Desfechos renais adversos (n = 15)	Valor de p
Idade, anos	59 (11)	63 (10)	0,126
Sexo masculino, %	86 (61)	13 (87)	0,053
Duração do DT2, anos	8,5 (11)	7,6 (11)	0,514
Hipertensão, %	126 (90)	15 (100)	0,199
Dislipidemia, %	123 (88)	15 (100)	0,153
DCV, %	24 (17)	6 (40)	0,033
Tabagismo, %	5 (3,6)	0 (0)	0,457
Ex-fumante, %	57 (41)	11 (73)	0,016
PAS, mmHg	142 (26)	140 (22)	0,439
PAD, mmHg	84 (17)	86 (10)	0,445
IMC	29 (5,6)	32 (6,8)	0,008
sAF, UA	2,5 (0,7)	3 (0,8)	0,008
Análise bioquímica			
Hb, g/dL	14 (1,7)	15 (2,5)	0,162
A1c, %	7,6 (1,6)	7,7 (1,7)	0,730
Colesterol total, mg/dL	172 (55)	140 (58)	0,120
LDL-C, mg/dL	100 (41)	75 (50)	0,074
HDL-C, mg/dL	43 (14)	34 (19)	0,852
VLDL-C, mg/dL	27 (12)	32 (11)	0,466
Triglicérides, mg/dL	163 (88)	218 (174)	0,159
Creatinina, mg/dL	0,9 (0,3)	0,9 (0,4)	0,074
TFGe, mL/min	87 (23)	87 (34)	0,187
Classe de TFG, %			0,259
G1	68 (51)	6 (40)	
G2	55 (41)	8 (53)	
G3a	7 (5,3)	0 (0)	
G3b	1 (0,8)	1 (7)	
G4	2 (1,5)	0 (0)	
G5	0	0	
TFGe < 60 mL/min, %	10 (7,5)	1 (7)	0,905
Proteinúria, %	32 (24)	5 (36)	0,348
Classe de albuminúria, %			0,201
A1	52 (37)	2 (13,3)	
A2	15 (11)	3 (20)	
A3	5 (3,6)	0 (0)	

Abreviações: DT2: diabetes tipo 2; DCV: doença cardiovascular; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; sAF: autofluorescência da pele; UA: unidades arbitrárias; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade; HDL-C: lipoproteína de alta densidade; VLDL-C: lipoproteína de muito baixa densidade; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada. Notas: TFGe e classe de albuminúria de acordo com a classificação KDIGO⁷. DCV para doença coronariana prévia (síndrome coronariana aguda prévia, angina estável ou revascularização do miocárdio) ou acidente vascular cerebral.

foram um fator de risco independente para MAKES e predisseram um declínio mais rápido da TFGe. Esses achados se alinham com relatos anteriores de estudos retrospectivos realizados em países orientais, que mostraram que a taxa de declínio da TFGe e o

incidente de doença renal em estágio terminal estão associados a valores mais elevados de sAF tanto em indivíduos sem DT2 quanto em indivíduos com DT2 com DCV estabelecida^{8,15}. Como a progressão do comprometimento renal varia significativamente

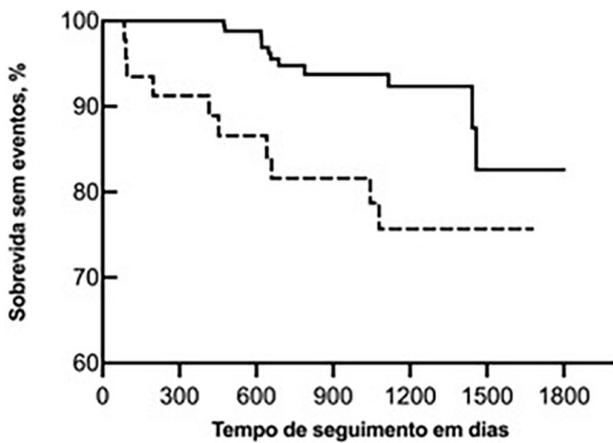


Figura 1. Sobrevida livre de eventos renais conforme grupo de sAF.

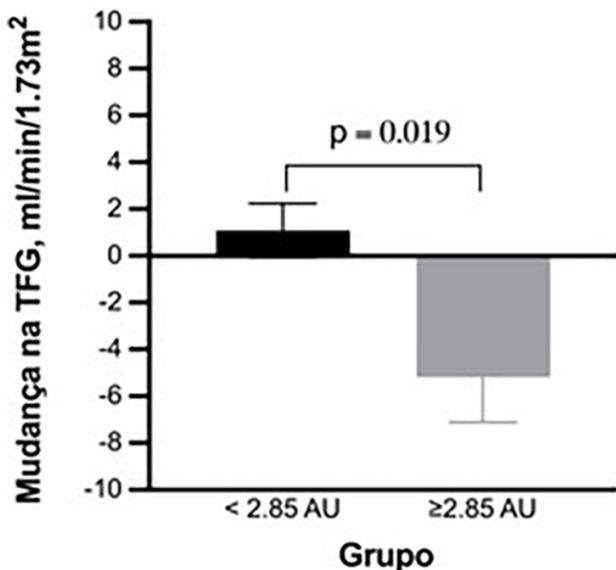


Figura 2. Alteração média ajustada na taxa de filtração glomerular de acordo com os grupos sAF.

entre os países e é influenciada pela prevalência de DCV, nossos dados complementam resultados anteriores, uma vez que validam essa relação em uma população etnicamente diversa com um espectro mais amplo de risco cardiovascular¹⁶. Os valores de sAF podem variar significativamente entre as populações, o que ressalta a necessidade de valores de referência específicos para cada região, como demonstrado por pesquisas anteriores¹⁷.

Em estudos anteriores, o valor preditivo da sAF foi descrito para complicações do diabetes. Boersma et al.¹⁸ confirmaram que a sAF prediz DCV e mortalidade em um grupo maior de 2.349 pessoas com DT2. A sAF também mostrou uma associação mais

forte com eventos cardiovasculares (ECV) futuros e mortalidade do que os níveis de colesterol ou pressão arterial. A insuficiência renal é outra condição comum associada ao acúmulo de AGEs e está clinicamente associada a um forte aumento na taxa de complicações cardiovasculares. A sAF também foi identificada como um preditor independente e robusto de mortalidade. Em comparação com as variáveis do mecanismo de risco do *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), a sAF foi considerada o preditor individual mais eficaz de mortalidade total e cardiovascular após a idade, adicionando valor preditivo ao mecanismo de risco do UKPDS, resultando em reclassificação de risco em 25–30% dos pacientes¹⁹.

Estudos iniciais sobre a sAF na insuficiência renal relataram níveis aumentados de sAF em pacientes com insuficiência renal moderada até pacientes em hemodiálise e confirmaram a sAF como um preditor de risco forte e independente para mortalidade em pacientes com insuficiência renal^{20,21} e em pacientes transplantados²². Arsov et al.²³ em 2014 e Crowley et al.²⁴ em 2013 encontraram níveis de sAF fortemente aumentados em pacientes em HD. Nesse último estudo, os níveis de sAF foram 64% mais elevados do que nos controles pareados por idade, com uma redução nos níveis de sAF após o transplante renal. Em resumo, indivíduos com DT2 com valores mais altos de sAF correm maior risco de desenvolver MAKE. São necessários mais estudos para determinar se o tratamento para reduzir o acúmulo de AGE resulta em melhores desfechos renais.

Nosso estudo teve limitações. Primeiramente, o tamanho da amostra foi pequeno em comparação com estudos anteriores, resultando em um número limitado de eventos, o que pode ter afetado o poder estatístico. Em segundo lugar, o valor de corte utilizado para a sAF pode não ser aplicável a outras populações, uma vez que essa variável é suscetível à influência de características demográficas que variam significativamente entre os estudos. Por fim, embora a taxa de declínio anualizada da TFGe seja mais precisa quando os valores da TFGe são medidos em intervalos regulares, calculamos sua inclinação com base nas medidas de creatinina sérica avaliadas oportunisticamente durante o estudo.

AGRADECIMENTOS

Andrei C Sposito é financiado por uma bolsa do Prêmio Carreira em Pesquisa, do Conselho Nacional

de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (número de concessão: 304257/2021-4). Rodrigo Bueno de Oliveira é financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (número do subsídio: 2022/15002-8).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

JB, RBO e ACS ideia e conceptualização. ACS e RBO supervisão. JB e MM preparação do rascunho original. WNJ revisão crítica e edição. CMB, MM e SHV coleta e análise de dados.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

MATERIAL SUPLEMENTAR

O seguinte material online está disponível para o presente artigo:

Métodos Suplementares - Estudo Brasileiro sobre Diabetes.

REFERÊNCIAS

- Jitraknatee J, Ruengorn C, Nochaiwong S. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease among Type 2 diabetes patients: a cross-sectional study in primary care practice. *Sci Rep.* 2020;10(1):6205. doi: <http://doi.org/10.1038/s41598-020-63443-4>. PubMed PMID: 32277150.
- Magliano DJ, Boyko EJ, Committee IDFDAtes. IDF Diabetes Atlas. IDF diabetes atlas. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
- Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 2004;47(7):1324–30. doi: <http://doi.org/10.1007/s00125-004-1451-2>. PubMed PMID: 15243705.
- Tanji N, Markowitz GS, Fu C, Kislinger T, Taguchi A, Pischetsrieder M, et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(9):1656–66. doi: <http://doi.org/10.1681/ASN.V1191656>. PubMed PMID: 10966490.
- Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93(4):803–13. doi: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.034>. PubMed PMID: 29477239.
- Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens.* 2003;21(1):3–12. doi: <http://doi.org/10.1097/00004872-200301000-00002>. PubMed PMID: 12544424.
- Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y, et al. Skin autofluorescence is associated with the progression of chronic kidney disease: a prospective observational study. *PLoS One.* 2013;8(12):e83799. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0083799>. PubMed PMID: 24349550.
- Wang CC, Shen MY, Chang KC, Wang GJ, Liu SH, Chang CT. Skin autofluorescence is associated with rapid renal function decline in subjects at increased risk of coronary artery disease. *PLoS One.* 2019;14(5):e0217203. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0217203>. PubMed PMID: 31116778.
- Barreto J, Wolf V, Bonilha I, Luchiani B, Lima M, Oliveira A, et al. Rationale and design of the Brazilian diabetes study: a prospective cohort of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(4):523–9. doi: <http://doi.org/10.1080/03007995.2022.2043658>. PubMed PMID: 35174749.
- Fonseca LF, Araujo AB, Quadros K, Carbonara CEM, Dertkigil SSJ, Sposito AC, et al. AGEs accumulation is related to muscle degeneration and vascular calcification in peritoneal dialysis patients. *J Bras Nefrol.* 2021;43(2):191–9. doi: <http://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0119>. PubMed PMID: 33650629.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12. doi: <http://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>. PubMed PMID: 19414839.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073–81. doi: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5). PubMed PMID: 20483451.
- Prischl FC, Rossing P, Bakris G, Mayer G, Wanner C. Major adverse renal events (MARE): a proposal to unify renal endpoints. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(3):491–7. doi: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfaz212>. PubMed PMID: 31711188.
- Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(11):740–50. doi: <http://doi.org/10.1038/s41581-021-00462-y>. PubMed PMID: 34363037.
- Jin Q, Lau ES, Luk AO, Ozaki R, Chow EY, So T, et al. Skin autofluorescence is associated with progression of kidney disease in type 2 diabetes: a prospective cohort study from the Hong Kong diabetes biobank. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(2):436–46. doi: <http://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.10.007>. PubMed PMID: 34895800.
- Deng Y, Li N, Wu Y, Wang M, Yang S, Zheng Y, et al. Global, regional, and national burden of diabetes-related chronic kidney disease from 1990 to 2019. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:672350. doi: <http://doi.org/10.3389/fendo.2021.672350>. PubMed PMID: 34276558.
- Yue X, Hu H, Koetsier M, Graaff R, Han C. Reference values for the Chinese population of skin autofluorescence as a marker of advanced glycation end products accumulated in tissue. *Diabet Med.* 2011;28(7):818–23. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03217.x>. PubMed PMID: 21204956.
- Boersma HE, van Waateringe RP, van der Klauw MM, Graaff R, Paterson AD, Smit AJ, et al. Skin autofluorescence predicts new cardiovascular disease and mortality in people with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):14. doi: <http://doi.org/10.1186/s12902-020-00676-4>. PubMed PMID: 33435948.
- Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, Links TP, Sluiter WJ, Gans RO, et al. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2009;52(5):789–97. doi: <http://doi.org/10.1007/s00125-009-1308-9>. PubMed PMID: 19274450.
- McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Skin autofluorescence and the association with renal and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease stage 3. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(10):2356–63. doi: <http://doi.org/10.2215/CJN.02420311>. PubMed PMID: 21885790.
- Fraser SD, Roderick PJ, McIntyre NJ, Harris S, McIntyre CW, Fluck RJ, et al. Skin autofluorescence and all-cause mortality in stage 3 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1361–8. doi: <http://doi.org/10.2215/CJN.09510913>. PubMed PMID: 24875193.

22. Calviño J, Cigarran S, Gonzalez-Tabares L, Menendez N, Latorre J, Cillero S, et al. Advanced glycation end products (AGEs) estimated by skin autofluorescence are related with cardiovascular risk in renal transplant. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201118. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0201118>. PubMed PMID: 30067789.
23. Arsov S, Graaff R, van Oeveren W, Stegmayr B, Sikole A, Rakhorst G, et al. Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: a review. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(1):11–20. doi: <http://doi.org/10.1515/cclm-2012-0832>. PubMed PMID: 23612551.
24. Crowley LE, Johnson CP, McIntyre N, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW, et al. Tissue advanced glycation end product deposition after kidney transplantation. *Nephron Clin Pract*. 2013;124(1-2):54–9. doi: <http://doi.org/10.1159/000355692>. PubMed PMID: 24135496.