

DOI: 10.58490/ctjump.2026i97.4495

VAI TRÒ CỦA ALBUMIN NIỆU TRONG TỔN THƯƠNG VI MẠCH THẬN Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**Trần Đặng Đăng Khoa^{*}, Phạm Thị Ngọc Nga, Nguyễn Trung Kiên***Trường Đại học Y Dược Cần Thơ***Email: tddkhoa@ctump.edu.vn**Ngày nhận bài: 13/02/2026**Ngày phản biện: 22/4/2026**Ngày duyệt đăng: 25/4/2026***TÓM TẮT**

Tổn thương vi mạch thận do đái tháo đường là biến chứng mạn tính quan trọng, làm tăng nguy cơ tiến triển bệnh thận mạn và biến cố tim mạch. Albumin niệu giữ vai trò trung tâm trong bệnh thận đái tháo đường vì vừa là dấu ấn sớm của tổn thương vi mạch thận, vừa biểu hiện mức độ nặng theo một phổ liên tục dưới tác động đồng thời của rối loạn chuyển hóa và biến đổi huyết động. Phân loại albumin niệu dựa trên tỉ số albumin/creatinin niệu (uACR) giúp đánh giá mức độ tổn thương và phân tầng nguy cơ, tuy nhiên cần lưu ý tính biến thiên sinh học và nên xác nhận lặp lại trước khi kết luận. Cần nhấn mạnh sự tồn tại của kiểu hình bệnh thận đái tháo đường không albumin niệu, do đó đánh giá phối hợp uACR và độ lọc cầu thận (eGFR) là cần thiết trong thực hành. Các yếu tố liên quan đến albumin niệu và tổn thương vi mạch thận bao gồm thời gian mắc bệnh, kiểm soát đường huyết và dao động HbA1c, cùng các yếu tố đồng mắc và đặc điểm nền như thừa cân/béo phì, hút thuốc lá, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, tuổi cao và giới nam; ngoài ra, các hướng tiếp cận mới gợi ý vai trò điều biến của hệ vi sinh đường ruột, gan nhiễm mỡ không do rượu, cơ chế điều hòa biểu hiện gen và nền tảng di truyền. Nếu không được can thiệp phù hợp, albumin niệu có xu hướng tiến triển với mức độ khác nhau, phản ánh tổn thương thận tiến triển và là một đích điều trị quan trọng. Về điều trị, ức chế hệ renin-angiotensin vẫn là nền tảng đặc biệt ở người bệnh tăng huyết áp kèm albumin niệu, đồng thời các liệu pháp mới như ức chế SGLT2 và đối kháng thụ thể mineralocorticoid không steroid (finerenone) đã củng cố chiến lược bảo vệ thận đa cơ chế nhằm giảm albumin niệu và làm chậm tiến triển bệnh thận đái tháo đường.

Từ khóa: Đái tháo đường, tổn thương vi mạch, bệnh thận đái tháo đường, albumin niệu.

ABSTRACT**THE ROLE OF ALBUMINURIA IN RENAL MICROVASCULAR INJURY IN PATIENTS WITH DIABETES****Tran Dang Dang Khoa^{*}, Pham Thi Ngoc Nga, Nguyen Trung Kien***Can Tho University of Medicine and Pharmacy*

Diabetic kidney microvascular injury is a major chronic complication that increases the risk of chronic kidney disease progression and cardiovascular events. Albuminuria plays a central role in diabetic kidney disease because it serves as an early marker of renal microvascular damage and reflects disease severity along a continuous spectrum driven by the combined effects of metabolic disturbances and hemodynamic alterations. Albuminuria staging based on the urine albumin-to-creatinine ratio (uACR) facilitates assessment of kidney involvement and risk stratification; however, biological variability should be acknowledged, and repeat confirmation is recommended before establishing a diagnosis of persistent albuminuria. Importantly, a non-albuminuric phenotype of diabetic kidney disease exists; therefore, combined assessment of uACR and estimated glomerular filtration rate (eGFR) is essential in routine practice. Factors associated with albuminuria and renal microvascular injury include diabetes duration, glycemic control and HbA1c variability, as well as

comorbidities and baseline characteristics such as overweight/obesity, smoking, dyslipidemia, hypertension, older age, and male sex. Emerging evidence also suggests modulatory roles of the gut microbiome, non-alcoholic fatty liver disease, gene-expression regulatory mechanisms, and genetic susceptibility. Without appropriate intervention, albuminuria may progress to varying degrees, indicating worsening renal injury and representing an important therapeutic target. From a treatment perspective, renin–angiotensin system inhibition remains foundational particularly in patients with hypertension and albuminuria, while newer agents, including sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and the non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone—have strengthened a multi-mechanistic kidney-protective strategy aimed at reducing albuminuria and slowing diabetic kidney disease progression.

Keywords: Diabetes, microvascular injury, diabetic kidney disease, albuminuria.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gánh nặng đái tháo đường đang gia tăng nhanh và lan rộng, tạo áp lực lớn lên sức khỏe cộng đồng cũng như hệ thống y tế. Bên cạnh nguy cơ tử vong sớm, đái tháo đường còn làm gia tăng tỷ lệ tàn tật và suy giảm chất lượng sống thông qua các biến chứng mạn tính, trong đó các biến chứng vi mạch có thể gây ảnh hưởng nặng nề nếu không được phát hiện và can thiệp kịp thời [1]. Trên phạm vi toàn cầu, ước tính năm 2021 có khoảng 529 triệu người đang sống chung với đái tháo đường, với tỷ lệ hiện mắc chuẩn hóa theo tuổi 6,1% [2]. Đáng chú ý, tổn thương vi mạch thận do đái tháo đường đang đóng góp ngày càng lớn vào gánh nặng bệnh tật; ước tính vượt hơn 100 triệu trường hợp tăng khoảng 85% so với năm 1990 [3]. Trong thực hành lâm sàng, albumin niệu không chỉ là một bất thường xét nghiệm mà còn phản ánh tổn thương vi mạch thận ở mức cầu thận và cung cấp thông tin quan trọng để phân tầng nguy cơ tiến triển bệnh thận cũng như biến cố tim mạch ở người bệnh đái tháo đường. Vì có giá trị tiên lượng và dễ áp dụng trong theo dõi thường quy, các khuyến cáo hiện hành đều nhấn mạnh việc đánh giá song hành albumin niệu và độ lọc cầu thận ở bệnh nhân đái tháo đường nhằm phát hiện sớm bệnh thận đái tháo đường và định hướng quản lý dài hạn [4]. Tuy nhiên, albumin niệu có thể biến thiên theo thời gian và chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố ngoài thận, do đó cần diễn giải thận trọng và ưu tiên xác nhận tính dai dẳng trước khi kết luận. Trên cơ sở đó, bài tổng quan này tập trung làm rõ vai trò và các khía cạnh của albumin niệu trong tổn thương vi mạch thận do đái tháo đường.

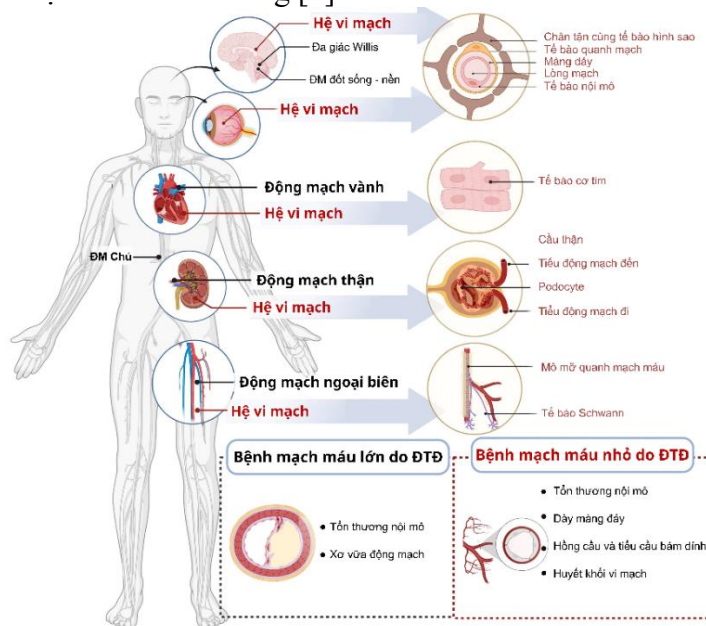
II. NỘI DUNG

Bài viết được thực hiện dưới dạng tổng quan tường thuật. Tài liệu được tìm kiếm trên các cơ sở dữ liệu PubMed, Scopus và Google Scholar, với các từ khóa tiếng Anh gồm “diabetic kidney disease”, “albuminuria”, “urine albumin-to-creatinine ratio”, “microvascular injury”, “SGLT2 inhibitor”, “finerenone” và “semaglutide”. Các tài liệu được ưu tiên lựa chọn bao gồm hướng dẫn thực hành lâm sàng, đồng thuận chuyên gia, tổng quan có liên quan, thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu đoàn hệ được công bố trong khoảng 5–10 năm gần đây. Các tài liệu không liên quan trực tiếp đến albumin niệu, tổn thương vi mạch thận hoặc bệnh thận đái tháo đường, bài viết không có toàn văn hoặc có nội dung trùng lặp được loại trừ.

2.1. Cơ chế tổn thương vi mạch thận trong đái tháo đường

Các biến chứng ở người bệnh đái tháo đường thường được tiếp cận theo hai cách phân loại có tính bổ sung cho nhau là phân loại theo đặc điểm mạch máu gồm biến chứng mạch máu lớn hoặc vi mạch và phân loại theo cơ quan đích gồm tim và não, thận, võng mạc

và mạch máu ngoại biên. Đái tháo đường làm gia tăng nguy cơ ở tất cả các nhóm biến chứng này, đồng thời tình trạng tổn thương đồng thời nhiều loại mạch có liên quan chặt chẽ với tiên lượng xấu hơn. Dù biểu hiện lâm sàng khác nhau theo cơ quan, các biến chứng lại có nhiều điểm tương đồng ở bình diện mạch máu, nổi bật là rối loạn chức năng nội mô, phản ứng viêm mạn tính, stress oxy hóa và tiến triển xơ vữa động mạch. Điều này tạo nền tảng cho quan điểm đái tháo đường là một bệnh lý mạch máu hệ thống. Trên cơ sở đó, khái niệm bệnh lý nhiều mạch được hình thành nhằm nhấn mạnh gánh nặng đồng mắc và tương tác giữa các bệnh lý mạch máu trong tiên lượng và chiến lược điều trị. Theo đó thuật ngữ bệnh lý nhiều mạch do đái tháo đường (diabetic panvascular disease) đã được đề xuất như một khung khái niệm mở rộng, trong đó xơ vữa động mạch và rối loạn vi mạch được xem là các trục bệnh sinh liên thông giữa mạch lớn và mạch nhỏ tại các hệ tim, não, thận, mắt và mạch ngoại biên ở người bệnh đái tháo đường [1].



Hình 1. Bệnh lý nhiều mạch do đái tháo đường

“Nguồn: Li Y và cộng sự, 2023 [1]”

Các biến chứng vi mạch là một trong những nguyên nhân chủ yếu làm tăng gánh nặng bệnh tật, kéo theo suy giảm chức năng và chất lượng cuộc sống ở người bệnh đái tháo đường. Về mặt cơ chế, tăng glucose máu kéo dài khởi phát một chuỗi rối loạn chuyển hóa và tín hiệu nội bào, dẫn đến tổn thương nội mô, rối loạn vi tuần hoàn và biến đổi cấu trúc mô đích. Những mô hình bệnh sinh được thừa nhận rộng rãi trong nhiều thập kỷ qua bao gồm hoạt hóa con đường polyol; tăng tạo các gốc oxy hóa (ROS) và stress oxy hóa; tích lũy các sản phẩm glycat hóa bền vững (AGEs); tăng dòng chuyển hóa qua con đường hexosamine; rối loạn biểu hiện và tác dụng của các yếu tố tăng trưởng và hoạt hóa trực tiếp diacylglycerol/protein kinase C. Các cơ chế mở rộng như điều hòa biểu sinh, lncRNA, NAFLD và thay đổi hệ vi sinh đường ruột cũng đang được quan tâm, nhưng nên được hiểu như những hướng tiếp cận bổ sung hoặc triển vọng, có thể điều biến tình trạng viêm, stress oxy hóa và xơ hóa hơn là cơ chế trung tâm trực tiếp của albumin niệu trong thực hành hiện nay [5].

Hiểu biết hiện nay về diễn tiến tự nhiên của bệnh thận do đái tháo đường hay các tác động của đái tháo đường lên thận được xây dựng chủ yếu từ các đoàn hệ đái tháo đường típ 1. Tuy nhiên, ở người bệnh đái tháo đường típ 2, phổ tổn thương mô học nhìn chung vẫn tương đồng và các biểu hiện lâm sàng–mô bệnh học đã được mô tả khá rõ. Dù vậy, cơ chế sinh bệnh chưa được khép kín hoàn toàn do số ca sinh thiết thận và dữ liệu theo dõi dọc còn hạn chế, khiến mối liên hệ giữa các yếu tố căn nguyên với từng kiểu hình mô học chưa được giải thích đầy đủ. Về bản chất, bệnh thận do đái tháo đường khởi phát và tiến triển nhờ tương tác của bốn nhóm yếu tố lớn bao gồm rối loạn chuyển hóa, biến đổi huyết động, các yếu tố tăng trưởng và các tín hiệu tiền viêm – xơ hóa. Các cơ chế này chồng lấp theo thời gian và khác nhau giữa các cá thể, nhưng cùng hội tụ vào tổn thương nhiều cấu trúc của thận, bao gồm cầu thận, ống thận, mô kẽ và hệ mạch máu. Hậu quả là một tiến trình tái cấu trúc bệnh lý từ giai đoạn sớm với phì đại thận và tăng lọc, đến tăng lắng đọng chất nền ngoại bào, xơ hóa cầu thận, hyalin hóa tiểu động mạch, xơ hóa mô kẽ – teo ống thận, giảm dần chức năng thận và cuối cùng tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối [6].

Trong đó, tăng glucose máu kéo dài đóng vai trò mở đầu chuỗi chuyển hóa, gây độc tế bào trực tiếp và gián tiếp thông qua các con đường như hình thành AGEs làm tăng stress oxy hóa và rối loạn chức năng nội mô, đồng thời hoạt hóa các nhánh chuyển hóa khác gồm polyol, hexosamine và trục diacylglycerol–protein kinase C. Song song, rối loạn huyết động tại vi cầu thận làm tăng áp lực nội cầu thận và tăng lọc, thường biểu hiện bằng giãn tiểu động mạch đến và co tiểu động mạch đi. Cơ chế này được thúc đẩy bởi các chất trung gian tuần hoàn và cả phản hồi ống thận – cầu thận khi tái hấp thu natri–glucose ở ống lượn gần tăng lên. Các yếu tố tăng trưởng có thể khuếch đại tổn thương vi mạch và thúc đẩy biến đổi cấu trúc thận. Cuối cùng, viêm và xơ hóa là trục then chốt quyết định tiến triển, với sự thâm nhập và hoạt hóa đại thực bào, tăng tiết chemokine/cytokine và hoạt hóa các đường xơ hóa (đặc biệt tín hiệu TGF- β), làm gia tăng sản xuất chất nền ngoại bào, giảm thoái giáng làm duy trì tổn thương và đẩy nhanh suy giảm chức năng thận [6]. Các biến đổi này làm suy yếu hàng rào lọc cầu thận, gây tổn thương podocyte, tăng tính thấm với albumin và làm quá tải tái hấp thu albumin tại ống lượn gần, từ đó liên kết trực tiếp cơ chế tổn thương vi mạch thận với sự xuất hiện và tiến triển albumin niệu.

2.2. Albumin niệu: sinh lý bệnh và ý nghĩa trong tổn thương vi mạch thận

Đạm niệu, đặc biệt chủ yếu là albumin niệu, phản ánh rối loạn xử lý protein của nephron và có ý nghĩa như một dấu ấn tổn thương thận. Trong sinh lý, albumin vẫn có thể đi qua hàng rào lọc cầu thận ở mức thấp. Lượng albumin trong nước tiểu cuối cùng thường rất nhỏ vì được ống lượn gần hấp thu hiệu quả. Tại ống lượn gần, albumin được gắn và thu nhận chủ yếu nhờ phức hợp thụ thể megalin–cubilin rồi được đưa vào hệ thống nội bào. Sau nhập bào, albumin được định hướng theo hai con đường chính. Một phần được đưa đến lysosome để thoái giáng. Một phần khác được vận chuyển xuyên bào qua trung gian bởi thụ thể FcRn, với ái lực gắn cao làm hạn chế thất thoát albumin qua nước tiểu. Trong trường hợp bệnh lý, albumin niệu tăng khi lượng albumin lọc qua cầu thận tăng vượt khả năng thu hồi, hoặc khi chức năng ống lượn gần suy giảm làm giảm tái hấp thu. Tình trạng quá tải albumin tại ống thận và các dạng albumin bị biến đổi có thể làm tăng xử lý theo hướng thoái giáng, kích hoạt đáp ứng viêm và xơ hóa, từ đó góp phần thúc đẩy tiến triển tổn thương thận [7]. Trong bệnh thận do đái tháo đường, albumin niệu là dấu hiệu thường gặp và có ý nghĩa then chốt. Tình trạng này không chỉ phản ánh tổn thương hàng rào lọc ở cầu thận, mà còn bị chi phối bởi tăng lọc cầu thận và hiệu quả thu nhận albumin của hệ ống thận. Vì vậy,

albumin niệu có thể được xem là kết quả tổng hợp giữa lượng albumin lọt qua cầu thận và khả năng tái hấp thu tại ống lượn gần [8]. Ở cầu thận, các rối loạn huyết động và biến đổi cấu trúc diễn tiến theo thời gian làm tăng tính thấm đối với protein. Những thay đổi nổi bật gồm tăng lọc, rối loạn chức năng nội mô, dày màng đáy, tổn thương podocyte, xơ hóa cầu thận và hyalin hóa tiểu động mạch, từ đó làm tăng lượng albumin đi vào dịch lọc. Một số bằng chứng gần đây cũng cho thấy các biến đổi ở mức độ DNA và điều hòa biểu sinh trong cầu thận có liên quan với mức độ albumin niệu. Hệ quả chung là hàng rào lọc suy yếu và tái albumin đến ống thận tăng lên. Ở ống thận, đặc biệt là ống lượn gần, giảm biểu hiện megalin/cubilin, viêm và teo ống thận, cùng môi trường tăng đường huyết kéo dài và thiếu oxy tương đối làm rối loạn nhập bào và tái hấp thu protein. Đồng thời, các tín hiệu stress oxy hóa và các chất chuyển hóa bất lợi thúc đẩy viêm và xơ hóa mô kẽ, làm suy giảm thêm chức năng ống thận và tạo cơ chế khuếch đại khiến albumin niệu tiến triển. Bên cạnh đó, các kênh ion và chất vận chuyển có vai trò điều hòa phản hồi ống–cầu thận, bảo vệ podocyte và ảnh hưởng đến quá trình nhập bào albumin ở ống lượn gần, qua đó tác động đến mức độ albumin niệu [8].

Bảng 1. Phân loại albumin niệu A1–A3

Phân loại	Mức độ albumin niệu	uACR
A1	Bình thường hoặc tăng nhẹ	<30 mg/g creatinin hoặc <3 mg/mmol creatinin
A2	Tăng trung bình	30–300 mg/g creatinin hoặc 3–30 mg/mmol creatinin
A3	Tăng nhiều	>300 mg/g creatinin hoặc >30 mg/mmol creatinin

Albumin niệu trong bệnh thận do đái tháo đường phản ánh mức độ rối loạn chức năng vi mạch thận theo một phổ liên tục, chịu tác động đồng thời bởi các yếu tố chuyển hoá và huyết động. Vì vậy, các khuyến cáo gần đây nhấn mạnh chiến lược quản lý đa yếu tố (đường huyết, huyết áp, cân nặng, lipid và lối sống) nhằm giảm albumin niệu và làm chậm tiến triển tổn thương thận [9].

Về chuyển hoá, tăng đường huyết mạn và đặc biệt dao động HbA1c ngày càng được ghi nhận liên quan độc lập với khởi phát và tiến triển albumin niệu, ngay cả khi HbA1c trung bình không quá cao, gợi ý vai trò của đường huyết theo thời gian và tính bất ổn chuyển hoá trong tổn thương vi mạch [10]. Ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 mới chẩn đoán, một nghiên cứu đoàn hệ 5 năm cũng ghi nhận các yếu tố nền như HbA1c cao hơn, thừa cân, béo phì, tăng huyết áp và rối loạn lipid liên quan nguy cơ tiến triển đến albumin niệu, cũng có ý nghĩa của kiểm soát đồng thời nhiều trục nguy cơ ngay từ giai đoạn sớm [11]. Ngoài các cơ chế chuyển hoá và huyết động trung tâm, tổn thương vi mạch thận do đái tháo đường còn chịu tác động của nhiều yếu tố đồng mắc và yếu tố nền của người bệnh. Các yếu tố thường gặp bao gồm béo phì hoặc BMI tăng, hút thuốc lá, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, tuổi cao và giới tính nam. Bên cạnh đó, chủng tộc và khác biệt cá thể cũng có thể góp phần làm thay đổi nguy cơ và tốc độ tiến triển. Ở một số người bệnh, nền tảng di truyền và bệnh thận sẵn có có thể làm vi mạch thận dễ tổn thương hơn, khiến albumin niệu và suy giảm chức năng thận xuất hiện sớm hơn hoặc nặng hơn. Gần đây, các hướng tiếp cận mới còn gợi ý vai trò điều biến của hệ vi sinh đường ruột, NAFLD và các cơ chế điều hoà biểu hiện gen như lncRNA, qua đó có thể liên quan đến viêm mạn tính mức độ thấp, stress oxy hoá và xơ hoá,

góp phần thúc đẩy tổn thương vi mạch thận [5]. Ở bình diện di truyền, tổn thương vi mạch thận trong đái tháo đường được xem là một kiểu hình đa gen, trong đó các nghiên cứu gia đình và các nghiên cứu di truyền quy mô lớn cho thấy tính nhạy cảm với bệnh thận có thể khác nhau đáng kể giữa các cá thể. Nhiều biến thể gen liên quan các trục bệnh sinh then chốt như điều hòa trương lực mạch và huyết động, viêm, stress oxy hoá và tái cấu trúc chất nền ngoại bào. Vì vậy cùng một mức kiểm soát đường huyết, nguy cơ biến chứng vi mạch vẫn có thể không giống nhau. Trong nhóm gen ứng viên, gen mã hóa thụ thể RAGE được quan tâm vì khả năng khuếch đại viêm và rối loạn chức năng nội mô, qua đó thúc đẩy rò rỉ albumin, tổn thương hàng rào lọc và xơ hoá thận theo thời gian [12].

2.3. Đánh giá albumin niệu trong thực hành lâm sàng

Trong bệnh thận do đái tháo đường, albumin niệu phản ánh mức độ tổn thương hàng rào lọc cầu thận và là một dấu ấn quan trọng của tổn thương vi mạch thận. Trước đây, vi albumin niệu hay microalbumin đặc trưng bởi nồng độ albumin niệu từ 30-300 mg/24 giờ (hoặc tỉ số albumin/creatinin niệu [uACR] 30–300 mg/g) và albumin niệu đại thể hay macroalbumin tương ứng với nồng độ albumin niệu >300mg/24 giờ (hoặc uACR >300 mg/g). Tuy nhiên, trong hệ thống phân loại hiện đại các thuật ngữ này đã không còn được sử dụng do dễ gây nhầm lẫn và không bổ sung thêm lợi ích về mặt lâm sàng do bản chất của chúng vẫn là albumin và albumin niệu phản ánh nguy cơ theo phổ liên tục chứ không phải đơn thuần hai trạng thái vi thể hay đại thể [13], [9], [14]. Trên cơ sở đó, KDIGO khuyến nghị chuẩn hóa đánh giá mức độ albumin niệu theo ba mức A1–A3 dựa trên uACR hoặc tốc độ thải albumin (AER), thay vì các thuật ngữ vi thể và đại thể. Cụ thể, A1 được định nghĩa là bình thường hoặc tăng nhẹ với uACR <30 mg/g (tương đương <3 mg/mmol) hay AER <30 mg/24 giờ trong khi A2 và A3 lần lượt là tăng trung bình và tăng nhiều, tương ứng với các thuật ngữ albumin niệu vi thể và đại thể trước đây [15].

Theo đó, diễn tiến albumin niệu trong tổn thương vi mạch thận do đái tháo đường thường được mô tả như một quá trình chuyển dịch nguy cơ dọc theo phổ liên tục, trong đó albumin niệu có xu hướng tăng dần từ mức tăng trung bình đến nhiều khi rối loạn chức năng nội mô và tổn thương podocyte làm giảm tính chọn lọc của hàng rào lọc cầu thận, lượng albumin thoát qua vượt quá khả năng tái hấp thu của ống lượn gần và từ đó kích hoạt chuỗi đáp ứng viêm–xơ hóa ống kẽ, góp phần thúc đẩy suy giảm độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) theo thời gian. Mô hình diễn tiến kinh điển của bệnh thận do đái tháo đường mô tả quá trình từ tăng lọc, xuất hiện albumin niệu tiến triển và sau đó suy giảm dần eGFR [16]. Ở một số người bệnh, nếu các yếu tố nguy cơ không được kiểm soát, albumin niệu có thể tiến triển theo thời gian đến mức A3 sau khoảng 10–15 năm kể từ thời điểm chẩn đoán đái tháo đường mặc dù tốc độ tiến triển có thể thay đổi đáng kể giữa các cá thể và thực tế vẫn có một tỷ lệ đáng kể người bệnh suy giảm eGFR mà không kèm tăng albumin niệu rõ rệt [17], [18]. Vì vậy, mốc A3 được xem như một dấu mốc lâm sàng quan trọng phản ánh tổn thương thận đã tiến triển, đồng thời nhấn mạnh ý nghĩa của can thiệp sớm ngay từ giai đoạn A2 bằng các liệu pháp được lý phù hợp nhằm làm chậm tiến triển tổn thương thận [9], [19]. Cần lưu ý rằng, theo KDIGO, albumin niệu tăng có ý nghĩa lâm sàng thường được xác định khi uACR ở mức A2–A3 và có tính dai dẳng [15]; tuy nhiên, tổn thương vi mạch thận có thể đã hiện diện ngay cả khi uACR vẫn ở A1, bao gồm cả kiểu bệnh thận đái tháo đường không albumin niệu. Đáng chú ý, dù uACR còn trong giới hạn bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ, mức uACR càng tiệm cận ngưỡng 30 mg/g thì nguy cơ bất lợi về sau càng cao. Một nghiên cứu đoàn hệ ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 cho thấy uACR cao hơn dù vẫn <30 mg/g vẫn liên quan

với nguy cơ xuất hiện macroalbumin niệu cao hơn trong quá trình theo dõi [20]. Bên cạnh đó, bằng chứng từ sinh thiết thận ở bệnh nhân đái tháo đường có suy giảm chức năng thận cũng ghi nhận tổn thương mô học kiểu đái tháo đường vẫn có thể gặp ngay cả khi albumin niệu bình thường [21]. Do đó, Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ khuyến cáo theo dõi đồng thời uACR và eGFR hằng năm nhằm phát hiện sớm và theo dõi tiến triển tổn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường [4].

Bảng 2. Tổng hợp một số yếu tố có thể làm tăng uACR thoáng qua

Yếu tố	Cơ chế hoặc bối cảnh ảnh hưởng
Gắng sức gần thời điểm lấy mẫu	Tăng tạm thời bài xuất albumin qua nước tiểu
Sốt hoặc bệnh cấp tính	Tăng đáp ứng viêm, thay đổi huyết động thận
Nhiễm trùng tiểu	Gây albumin niệu thoáng qua hoặc làm sai lệch kết quả que nhúng
Tăng huyết áp chưa kiểm soát	Làm tăng áp lực nội cầu thận và bài xuất albumin
Suy tim mất bù	Sung huyết thận và thay đổi huyết động hệ thống
Tăng đường huyết rõ hoặc mất kiểm soát chuyển hóa	Làm tăng lọc cầu thận và stress nội mô
Mẫu nước tiểu không phù hợp	Ảnh hưởng bởi tư thế, nhịp ngày đêm hoặc pha loãng nước tiểu

Về mặt xét nghiệm, albumin niệu trong bệnh thận do đái tháo đường nên được đánh giá ưu tiên bằng uACR trên mẫu nước tiểu lấy một lần vì thuận tiện và là phương pháp được khuyến cáo [13], [9]. Để giảm sai lệch và biến thiên theo tư thế, nhịp ngày đêm, nhiều nghiên cứu cho thấy mẫu nước tiểu buổi sáng sớm có độ tin cậy lặp lại cao hơn so với mẫu ngẫu nhiên trong chẩn đoán và theo dõi albumin niệu [22]. Trong KDIGO, xét nghiệm uACR cũng được xếp ưu tiên hơn so với protein/creatinin niệu (uPCR) và que nhúng, vì uPCR kém nhạy khi cần phát hiện mức albumin niệu tăng vừa, còn que nhúng chỉ mang tính bán định lượng nên nếu dương tính cần xác nhận lại bằng uACR định lượng [13], [15]. Một điểm đáng chú ý là uACR biến thiên đáng kể dù cùng trên một bệnh nhân nên các khuyến cáo nhấn mạnh cần xác nhận bằng ít nhất 2 mẫu dương tính trong khoảng 3–6 tháng trước khi phân tầng nguy cơ hay kết luận albumin niệu [9], [23]. Khi diễn giải kết quả, cũng cần chủ động loại trừ các tình huống làm tăng uACR thoáng qua hoặc làm sai lệch xét nghiệm, chẳng hạn gắng sức có thể làm uACR tăng sau vận động, và nhiễm trùng tiểu có thể gây albumin niệu thoáng qua hoặc dương tính giả khi dùng que nhúng, do đó nên đánh giá lại khi tình trạng ổn định [24]. Mặt khác, khi theo dõi tiến triển albumin niệu, sự thay đổi uACR cần được diễn giải trong bối cảnh dao động theo thời gian. Vì vậy, các khuyến cáo lâm sàng nhấn mạnh rằng một mức tăng lớn, điển hình tăng gấp đôi uACR ở lần xét nghiệm kế tiếp, thường vượt quá mức dao động thường gặp và cần đánh giá lại các nguyên nhân liên quan trước khi xem đó là hậu quả của tổn thương thận tiến triển [25]. Đồng thời, khi xuất hiện các dấu hiệu không điển hình cho bệnh thận do đái tháo đường, như đái máu kiểu cầu thận, biến thiên lớn và/hoặc đột ngột của eGFR hoặc albumin niệu, bất thường xét nghiệm huyết thanh học, hoặc không có bệnh vông mạc (đặc biệt ở người bệnh đái tháo đường típ 1), cần cân nhắc nguyên nhân ngoài đái tháo đường và mở rộng chẩn đoán phân biệt thay vì mặc định quy toàn bộ cho biến chứng thận do đái tháo đường [19].

2.4. Albumin niệu trong phân tầng nguy cơ và theo dõi tiến triển

Trong đái tháo đường, albumin niệu không chỉ là dấu hiệu tổn thương khu trú tại thận mà còn thường được xem như một chỉ dấu của rối loạn chức năng nội mô và tổn thương vi mạch mang tính hệ thống. Hiện tượng này xuất phát từ các cơ chế bệnh sinh nền tảng chung, bao gồm tăng đường huyết kéo dài, stress oxy hóa, hoạt hóa các đường tín hiệu viêm–xơ hóa và suy giảm chức năng nội mô, qua đó thúc đẩy tổn thương vi mạch ở nhiều cơ quan. Do vậy, khi gánh nặng biến chứng vi mạch gia tăng, đặc biệt trong trường hợp đồng thời hiện diện nhiều biến chứng vi mạch, nguy cơ các biến cố lâm sàng nghiêm trọng như suy giảm nhanh chức năng thận, biến cố tim mạch và tử vong thường tăng tương ứng [5]. Về phương diện dịch tễ học, nhiều bằng chứng cho thấy uACR tăng có liên quan với tỷ lệ mắc và mức độ nặng của bệnh vông mạc do đái tháo đường, ngay cả sau khi đã hiệu chỉnh cho thời gian mắc bệnh và một số đồng biến lâm sàng quan trọng trong nghiên cứu của Prabhu và cộng sự (2022). Kết quả này cũng cố quan điểm xem albumin niệu như một cửa sổ phản ánh rối loạn vi mạch toàn thân với các biến đổi bệnh sinh ở trục nội mô–màng đáy–tính thấm thành mạch có thể đồng thời biểu hiện tại vi tuần hoàn vông mạc dưới dạng tổn thương mao mạch và tăng tính thấm mạch [26]. Tương tự, albumin niệu cũng đã được ghi nhận có liên quan với bệnh lý thần kinh ngoại biên ở người bệnh đái tháo đường típ 2. Trong phân tích gần đây của Zhang và cộng sự (2024), uACR tăng vẫn cho thấy mối liên quan độc lập với sự hiện diện biến chứng thần kinh ngoại biên ở nhóm người bệnh có bệnh thận do đái tháo đường, ngay cả khi đã hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu quan trọng. Trên cơ sở đó, uACR được bàn luận như một chỉ dấu có giá trị thực hành, có thể góp phần nhận diện sớm nhóm nguy cơ cao và hỗ trợ phân tầng nguy cơ trong theo dõi lâm sàng [27].

Trong đái tháo đường, albumin niệu là một trụ cột của phân tầng nguy cơ CKD vì cung cấp thông tin tiên lượng quan trọng, độc lập và bổ sung cho eGFR. Các mức phân loại albumin niệu kết hợp với các mức eGFR để ước tính nguy cơ tiến triển bệnh thận mạn, biến cố tim mạch và tử vong; từ đó định hướng chiến lược sàng lọc và theo dõi [15]. Hướng dẫn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ nhấn mạnh tần suất theo dõi tăng dần theo mức nguy cơ, dao động từ khoảng 1 lần/năm ở nhóm nguy cơ thấp đến từ 4 lần/năm hoặc nhiều hơn ở nhóm nguy cơ rất cao dựa trên albumin niệu và eGFR [4]. Mặt khác, dữ liệu từ phân tích tổng hợp của Grams và cộng sự (2023) cho thấy albumin niệu có mối liên quan chặt chẽ theo bậc thang nguy cơ với nhiều kết cục bất lợi, bao gồm tử vong, biến cố tim mạch và tiến triển bệnh thận. Nói cách khác, trong cùng một mức eGFR, người có uACR cao hơn thường nằm ở phổ nguy cơ cao hơn và trong cùng một mức uACR, eGFR thấp hơn cũng làm nguy cơ tăng rõ rệt [28]. Phân tích dựa trên dân số của Cho và cộng sự (2023), uACR cũng cho thấy vai trò bổ sung nguy cơ rõ rệt khi đặt cạnh eGFR. Trong cùng một nhóm eGFR, người có albumin niệu vẫn có nguy cơ tử vong cao hơn theo nhiều nguyên nhân; trong khi không có albumin niệu, nguy cơ tử vong tăng dần theo mức giảm eGFR. Đáng chú ý, sự hiện diện albumin niệu trên nền eGFR giảm tạo hiệu ứng hiệp đồng, làm nguy cơ tử vong tăng mạnh hơn so với chỉ giảm eGFR đơn thuần, đặc biệt nổi bật ở các nhóm nguyên nhân như bệnh lý tuần hoàn và nhóm nội tiết–chuyển hóa [29].

2.5. Albumin niệu là đích điều trị

Một cập nhật đáng chú ý là albumin niệu không chỉ mang giá trị tiên lượng mà ngày càng được xem như một đích tác động có ý nghĩa lâm sàng ở người bệnh mắc bệnh thận mạn kèm đái tháo đường típ 2. Trên dữ liệu thực hành quy mô lớn, Tangri và cộng sự (2025) ghi nhận rằng, so với nhóm uACR tương đối ổn định, giảm uACR >30% liên quan với giảm

nguy cơ tử vong mọi nguyên nhân (HR hiệu chỉnh [aHR] 0,93; khoảng tin cậy [KTC] 95%: 0,90–0,96), biến cố tim mạch gộp (aHR 0,93; KTC 95%: 0,90–0,95) và tiến triển bệnh thận mạn (aHR 0,84; KTC 95%: 0,81–0,86); trong khi tăng uACR >30% đi kèm nguy cơ cao hơn tương ứng (aHR 1,24; 1,24; và 1,41; tất cả $p < 0,001$). Những phát hiện này củng cố việc sử dụng uACR như một chỉ dấu động để theo dõi đáp ứng điều trị và nhấn mạnh giá trị của các chiến lược nhằm đạt mức giảm albumin niệu có ý nghĩa, thường được thảo luận quanh ngưỡng $\geq 30\%$ ở nhóm bệnh thận mạn có albumin niệu cao [30]. Trong thử nghiệm CREDENCE, giảm albumin niệu sớm và duy trì dưới tác động canagliflozin liên quan độc lập với nguy cơ thấp hơn của các kết cục thận và tim mạch dài hạn, qua đó hỗ trợ việc theo dõi uACR như một chỉ số đánh giá điều trị [31].

Do đó, các can thiệp điều trị trong tổn thương vi mạch thận do đái tháo đường típ 2 hiện nay được định hướng theo mục tiêu giảm albumin niệu đạt ý nghĩa lâm sàng và duy trì bền vững, như một thành phần quan trọng của chiến lược giảm nguy cơ thận và tim mạch còn tồn lưu. Trên nền kiểm soát đường huyết và huyết áp, báo cáo đồng thuận của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ và KDIGO tiếp tục nhấn mạnh vai trò nền tảng của ức chế hệ renin–angiotensin, gồm ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II, đặc biệt ở người bệnh đái tháo đường típ 2 có tăng huyết áp kèm albumin niệu [9]. Do đó, nhóm thuốc này cần được xem xét trong bối cảnh huyết áp, mức albumin niệu, eGFR, kali máu và khả năng dung nạp của từng người bệnh, thay vì diễn giải như một chỉ định thường quy cho tất cả người bệnh có albumin niệu. Trên nền các biện pháp điều trị chuẩn đã được tối ưu, một liệu pháp bổ trợ quan trọng vừa có bằng chứng làm giảm biến cố thận và tim mạch, vừa tạo được mức giảm albumin niệu sớm và duy trì theo thời gian là ức chế SGLT2. Phân tích hậu kiểm từ thử nghiệm CREDENCE cho thấy canagliflozin giúp giảm uACR ngay từ giai đoạn sớm; đồng thời, mức giảm uACR này liên quan độc lập với nguy cơ thấp hơn đối với các kết cục thận và tim mạch dài hạn. Kết quả này củng cố vai trò của uACR như một chỉ số động để theo dõi đáp ứng điều trị, thay vì chỉ xem albumin niệu là một dấu ấn phản ánh tổn thương tại một thời điểm [31]. Trong trường hợp albumin niệu vẫn dai dẳng dù đã tối ưu điều trị nền và/hoặc đã sử dụng thuốc ức chế SGLT2, các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng quy mô lớn ủng hộ việc cân nhắc tăng cường điều trị nhằm giảm nguy cơ tồn lưu. Cụ thể, trong FIDELIO-DKD, đối kháng thụ thể mineralocorticoid không steroid (finerenone) làm giảm nguy cơ tiến triển bệnh thận và các biến cố tim mạch ở người bệnh đái tháo đường típ 2 có tổn thương thận kèm albumin niệu trên nền điều trị chuẩn [32]. Gần đây, thử nghiệm FLOW tiếp tục bổ sung bằng chứng rằng semaglutide làm giảm nguy cơ các kết cục thận có ý nghĩa lâm sàng và giảm tử vong do tim mạch ở nhóm người bệnh đái tháo đường típ 2 có tổn thương thận, qua đó mở rộng chiến lược điều trị theo hướng vừa kiểm soát albumin niệu vừa giảm nguy cơ biến cố thận và tim mạch [33]. Ngoài ra, đối kháng thụ thể endothelin ET-A như atrasentan là một hướng tiếp cận tiềm năng trong giảm albumin niệu, tuy nhiên đến nay bằng chứng còn chưa nhất quán và chưa đủ mạnh để khẳng định lợi ích lâm sàng rõ ràng [8].

2.6. Giới hạn của albumin niệu và kiểu hình bệnh thận đái tháo đường không albumin niệu

Mặc dù albumin niệu là chỉ dấu trung tâm trong đánh giá bệnh thận đái tháo đường, chỉ số này không nên được xem là tiêu chuẩn duy nhất để nhận diện tổn thương thận. Theo KDIGO 2024, CKD được phân loại theo mô hình CGA, bao gồm nguyên nhân bệnh thận, mức lọc cầu thận ước tính và mức albumin niệu, do đó uACR cần được diễn giải phối hợp

với eGFR thay vì đánh giá đơn độc [15]. Albumin niệu cũng có tính biến thiên sinh học đáng kể giữa các lần đo, đặc biệt ở người bệnh đái tháo đường típ 2, nên một kết quả uACR bất thường đơn lẻ chưa đủ để kết luận albumin niệu dai dẳng [23]. Vì vậy, trong thực hành lâm sàng, kết quả uACR tăng cần được xác nhận bằng xét nghiệm lặp lại trong bối cảnh lâm sàng ổn định, đồng thời cần loại trừ các yếu tố có thể làm thay đổi tạm thời nồng độ albumin niệu [9], [23].

Một giới hạn quan trọng khác là sự tồn tại của kiểu hình bệnh thận đái tháo đường không albumin niệu. Kiểu hình này thường được hiểu là tình trạng suy giảm eGFR, thường dưới 60 mL/phút/1,73 m², nhưng không kèm tăng albumin niệu rõ rệt [17], [34]. Bằng chứng từ các nghiên cứu tổng hợp cho thấy kiểu hình không albumin niệu ngày càng được ghi nhận ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, với đặc điểm lâm sàng, tổn thương mô học và tiên lượng có thể khác với kiểu hình albumin niệu kinh điển [34]. Ngoài ra, dữ liệu sinh thiết thận cũng cho thấy tổn thương mô học phù hợp với bệnh thận do đái tháo đường vẫn có thể hiện diện ở một số bệnh nhân có albumin niệu bình thường nhưng đã suy giảm chức năng thận [21]. Điều này cho thấy albumin niệu có giá trị cao trong sàng lọc và phân tầng nguy cơ, nhưng không đủ để loại trừ hoàn toàn tổn thương thận do đái tháo đường khi eGFR đã giảm hoặc khi có các dấu hiệu lâm sàng gợi ý [19], [21].

Về tiên lượng, kiểu hình không albumin niệu thường có nguy cơ tiến triển thận thấp hơn so với kiểu hình có albumin niệu, nhưng vẫn không phải là tình trạng lành tính tuyệt đối [34], [35]. Một số dữ liệu đoàn hệ gần đây ghi nhận nhóm giảm eGFR không kèm albumin niệu vẫn có nguy cơ nhập viện vì suy tim và tiến triển CKD cao hơn so với nhóm không có bệnh thận đái tháo đường [35]. Nghiên cứu Silesia Diabetes-Heart Project năm 2025 cũng cho thấy các kiểu hình DKD có giảm eGFR, dù có hoặc không có tăng uACR, liên quan đến nguy cơ tim mạch cao hơn, nhấn mạnh vai trò của eGFR trong đánh giá nguy cơ toàn diện [36]. Do đó, theo dõi đồng thời uACR và eGFR vẫn là cách tiếp cận phù hợp nhất để phát hiện sớm, phân tầng nguy cơ và tránh bỏ sót kiểu hình bệnh thận đái tháo đường không albumin niệu.

III. KẾT LUẬN

Tổn thương vi mạch thận do đái tháo đường là biến chứng mạn tính có ý nghĩa lâm sàng lớn, góp phần thúc đẩy tiến triển bệnh thận mạn và làm tăng nguy cơ tim mạch. Trong bối cảnh đó, albumin niệu là chỉ dấu trung tâm phản ánh mức độ tổn thương tại thận và cung cấp thông tin phân tầng nguy cơ bổ sung cho eGFR. Việc chuẩn hóa đánh giá theo phân loại A1–A3 dựa trên uACR giúp thống nhất cách tiếp cận, hỗ trợ theo dõi diễn tiến và định hướng can thiệp. Tuy nhiên, albumin niệu có tính biến thiên sinh học và chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố thoáng qua, do đó cần được xác nhận tính dai dẳng và diễn giải trong bối cảnh lâm sàng, đồng thời lưu ý kiểu hình bệnh thận đái tháo đường không albumin niệu để tránh bỏ sót tổn thương khi chỉ dựa vào một chỉ dấu. Về thực hành, chiến lược quản lý tối ưu cần tiếp cận đa yếu tố, kiểm soát đồng thời đường huyết, huyết áp, cân nặng, lipid và lối sống nhằm giảm albumin niệu và làm chậm tiến triển tổn thương thận. Điều trị nền tảng bằng ức chế hệ renin–angiotensin vẫn giữ vai trò trụ cột ở người bệnh tăng huyết áp kèm albumin niệu, trong khi các liệu pháp hiện đại như ức chế SGLT2 và finerenone đã củng cố mô hình bảo vệ thận đa cơ chế, mang lại lợi ích thận–tim mạch và hỗ trợ giảm albumin niệu bền vững. Nhìn chung, theo dõi phối hợp uACR và eGFR, cùng áp dụng điều trị dựa trên nguy cơ và cá thể hóa, là định hướng then chốt để phát hiện sớm, can thiệp kịp thời và giảm gánh nặng bệnh thận đái tháo đường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Li Y, Liu Y, Liu S, *et al.* Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023. 8(1), 152. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01400-z>.
2. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2023, 402(10397), 203-234. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01301-6).
3. He Y, Wang X, Li L, *et al.* Global, Regional, and National Prevalence of Chronic Type 2 Diabetic Kidney Disease From 1990 to 2021: A Trend and Health Inequality Analyses Based on the Global Burden of Disease Study 2021. *J Diabetes.* 2025. 17(5), e70098. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.70098>.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care.* 2025. 49(Supplement_1), S246-S260. <https://doi.org/10.2337/dc26-S011>.
5. Lu Y, Wang W, Liu J, Xie M, Liu Q, Li S. Vascular complications of diabetes: A narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2023, 102(40), e35285. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000035285>.
6. Matthew RW, Rajiv A, Peter R, *et al.* *Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes*. Arlington (VA): American Diabetes Association. 2021.
7. Molitoris BA, Sandoval RM, Yadav SPS, Wagner MC. Albumin uptake and processing by the proximal tubule: physiological, pathological, and therapeutic implications. *Physiol Rev.* 2022. 102(4), 1625-1667. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2021>.
8. Zhang R, Wang Q, Li Y, *et al.* A new perspective on proteinuria and drug therapy for diabetic kidney disease. *Front Pharmacol.* 2024. 15, 1349022. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1349022>.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022. 102(5s), S1-s127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>.
10. Coskun A, Calim A, Saygili ES, *et al.* The effect of HbA1C variability on the development and progression of diabetic nephropathy. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2025. 6, 1718498. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2025.1718498>.
11. Zhou L, Yu J, Cai X, *et al.* Risk factors for progression to albuminuria in individuals with newly diagnosed type 2 diabetes: a 5-year cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2025. 25(1), 203. <https://doi.org/10.1186/s12902-025-02014-y>.
12. Taguchi K, Fukami K. RAGE signaling regulates the progression of diabetic complications. *Front Pharmacol.* 2023. 14, 1128872. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1128872>.
13. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, *et al.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements.* 2013. 3(1), 1-150.
14. Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int.* 2006. 70(7), 1214-22. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001729>.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024. 105(4s), S117-s314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>.
16. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017. 12(12), 2032-2045. <https://doi.org/10.2215/cjn.11491116>.
17. D'Marco L, Guerra-Torres X, Viejo I, Lopez-Romero L, Yugueros A, Bermúdez V. Non-albuminuric Diabetic Kidney Disease Phenotype: Beyond Albuminuria. *touchREV Endocrinol.* 2022. 18(2), 102-105. <https://doi.org/10.17925/ee.2022.18.2.102>.

18. García-Carro C, Vergara A, Bermejo S, *et al.* How to Assess Diabetic Kidney Disease Progression? From Albuminuria to GFR. *J Clin Med.* 2021. 10(11). <https://doi.org/10.3390/jcm10112505>.
19. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, *et al.* Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022. 45(12), 3075-3090. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>.
20. Chida S, Fujita Y, Ogawa A, *et al.* Levels of albuminuria and risk of developing macroalbuminuria in type 2 diabetes: historical cohort study. *Sci Rep.* 2016. 6, 26380. <https://doi.org/10.1038/srep26380>.
21. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, *et al.* Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care.* 2013. 36(11), 3620-6. <https://doi.org/10.2337/dc12-2572>.
22. Chavan VU, Durgawale PP, Sayyed AK, *et al.* A Comparative Study of Clinical Utility of Spot Urine Samples with 24-h Urine Albumin Excretion for Screening of Microalbuminuria in Type 2 Diabetic Patients. *Indian J Clin Biochem.* 2011. 26(3), 283-9. <https://doi.org/10.1007/s12291-011-0136-0>.
23. Rasaratnam N, Salim A, Blackberry I, *et al.* Urine Albumin-Creatinine Ratio Variability in People With Type 2 Diabetes: Clinical and Research Implications. *Am J Kidney Dis.* 2024. 84(1), 8-17.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.12.018>.
24. Chou YJ, Yang CC, Chang SJ, Yang SS. Albuminuria Is Affected by Urinary Tract Infection: A Comparison between Biochemical Quantitative Method and Automatic Urine Chemistry Analyzer UC-3500. *Diagnostics (Basel).* 2023 13(21). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13213366>.
25. Navaneethan SD, Bansal N, Cavanaugh KL, *et al.* KDOQI US Commentary on the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2025;85(2):135-176. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.08.003>.
26. Prabhu D, Rao A, Rajanna A, Kannan S, Kumar S. Urinary Albumin to Creatinine Ratio to Predict Diabetic Retinopathy: The Eyes Have It! *Cureus.* 2022. 14(3), e22902. <https://doi.org/10.7759/cureus.22902>.
27. Zhang H, Yang S, Wang H, *et al.* Assessing the diagnostic utility of urinary albumin-to-creatinine ratio as a potential biomarker for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Sci Rep.* 2024. 14(1), 27198. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78828-y>.
28. Grams ME, Coresh J, Matsushita K, *et al.* Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *Jama.* 2023. 330(13), 1266-1277. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.17002>.
29. Cho S, Huh H, Park S, *et al.* Impact of albuminuria on the various causes of death in diabetic patients: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2023. 13(1), 295. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23352-0>.
30. Tangri N, Singh R, Chen Y, *et al.* Change in urine albumin-to-creatinine ratio and clinical outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2025. 13(5). <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2024-004854>.
31. Oshima M, Neuen BL, Li J, *et al.* Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A PostHoc Analysis from the CREDENCE Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2020. 31(12), 2925-2936. <https://doi.org/10.1681/asn.2020050723>.
32. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, *et al.* Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020. 383(23), 2219-2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
33. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, *et al.* Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024. 391(2), 109-121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>.

34. Shi S, Ni L, Gao L, Wu X. Comparison of Nonalbuminuric and Albuminuric Diabetic Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. 13, 871272. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.871272>.
 35. Jin Q, Luk AO, Lau ESH, 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. 80(2), 196-206.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.11.011>.
 36. Janota-Sosińska O, Mantovani M, Irlík K, et al. Diabetic kidney disease phenotypes and the risk of cardiovascular events: The Silesia Diabetes-Heart Project. *Cardiovasc Diabetol*. 2025. 24(1), 305. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02852-z>.
-