

Patofisiologi Diabetic Kidney Disease Pada Diabetes Melitus Tipe 2: Narrative Literature Review

Muslimiyah Hanas¹

Dokter Umum RSUD Tengku Sulung¹

Corresponding email: muslimiyahhanas@gmail.com

ARTICLE INFO

Article

History

Received : 03-06-2026

Revised : 08-07-2026

Accepted : 10-07-2026

Keywords

Patofisiologi

Diabetic Kidney Disease

Diabetes Melitus Tipe 2

ABSTRACT

This review aimed to summarize the pathophysiological mechanisms of diabetic kidney disease (DKD) in type 2 diabetes mellitus. A narrative literature review was conducted using articles from PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar (2016–2026). Of 120 identified articles, seven met the inclusion criteria. Chronic hyperglycemia activates the AGEs, PKC, polyol, and hexosamine pathways, increasing reactive oxygen species (ROS) production and triggering oxidative stress, inflammation, RAAS activation, mitochondrial dysfunction, and fibrosis. These processes lead to podocyte injury, glomerulosclerosis, albuminuria, and progressive kidney function decline. Current management combines glycemic control with renoprotective therapies, including ACE inhibitors/ARBs, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and mineralocorticoid receptor antagonists. Understanding these mechanisms supports the development of targeted strategies to delay DKD progression and preserve renal function.

ABSTRAK

Tinjauan ini bertujuan merangkum mekanisme patofisiologi diabetic kidney disease (DKD) pada diabetes melitus tipe 2. Metode yang digunakan adalah tinjauan literatur naratif terhadap artikel dari PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar periode 2016–2026. Dari 120 artikel yang ditemukan, tujuh memenuhi kriteria inklusi. Hiperglikemia kronis mengaktifkan jalur AGEs, PKC, poliol, dan heksosamin yang meningkatkan produksi ROS serta memicu stres oksidatif, inflamasi, aktivasi RAAS, disfungsi mitokondria, dan fibrosis. Proses tersebut menyebabkan cedera podosit, glomerulosklerosis, albuminuria, dan penurunan fungsi ginjal progresif. Penatalaksanaan DKD mengombinasikan kontrol glikemik dengan terapi renoprotektif, seperti ACE inhibitor/ARB, inhibitor SGLT2, agonis reseptor GLP-1, dan antagonis reseptor mineralokortikoid. Pemahaman mekanisme ini menjadi dasar pengembangan strategi untuk memperlambat progresi DKD dan mempertahankan fungsi ginjal.

Pendahuluan

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik kronis akibat ketidakmampuan pankreas memproduksi insulin yang cukup untuk tubuh atau insulin yang telah diproduksi tidak bekerja secara efektif yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (WHO). peningkatan kadar gula darah yang berlangsung lama atau hiperglikemia

kronis pada diabetes melitus dapat menyebabkan efek jangka Panjang berupa disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh seperti mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Suyono, 2014).

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021 Indonesia berada diperingkat ke 5 dari 10 negara terbanyak di dunia dengan penderita diabetes dewasa sebanyak 19,5 juta (IDF, 2021). Berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 pemeriksaan kadar gula darah pada penduduk umur ≥ 15 tahun didapatkan prevalensi DM sebesar 11,7% (SKI, 2023).

Diabetes melitus tipe 2 yang tidak terkontrol dalam jangka waktu yang panjang dapat menyebabkan gangguan pada pembuluh darah baik makrovaskular maupun mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular seperti mengenai organ jantung, otak dan pembuluh darah besar. sedangkan komplikasi mikrovaskular pada pembuluh darah kecil yang terjadi pada mata (retinopati), saraf tepi (neuropati), dan ginjal (nefropati) (PERKENI, 2024). Sekitar 40% pasien DM tipe 2 berkembang menjadi Diabetic kidney disease (DKD) dan menjadi penyebab utama CKD di seluruh dunia (Alicic et al.,2017; Weir etl al.,2021). Hiperglikemia kronis pada diabetes melitus memicu jalur metabolik, hemodinamik, inflamasi, fibrosis serta perubahan genetik dan epigenetik yang saling berinteraksi sehingga menyebabkan kerusakan glomerulus dan tubulus pada DKD (Sinha et al.,2023).

Studi *Narrative literature review* ini bertujuan untuk mengkaji, mensintesis dan memahami patofisiologi diabetic kidney disease pada pasien diabetes melitus tipe 2 berdasarkan literatur ilmiah terbaru guna memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai dasar ilmiah penggunaan terapi dalam memperlambat progresivitas penyakit, mempertahankan fungsi ginjal dan menurunkan risiko komplikasi pada pasien DM tipe 2.

Metode

Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *narrative literature review*. Beberapa literatur didapatkan dari database *Google scholar*, *PubMed* dan *Science direct*. Dengan menggunakan kata kunci dalam bahasa Inggris dan Indonesia: Diabetic kidney disease, patofisiologi, diabetes melitus tipe 2, dengan batasan publikasi tahun 2016-2026. Kemudian didapatkan 120 artikel hasil penelitian sesuai dengan rentang waktu penelitian hanya 7 jurnal yang direview berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi artikel full text berbahasa Inggris atau Indonesia yang relevan dengan topik, mencakup studi original dan review. Artikel yang tidak relevan, tidak tersedia full text, artikel duplikat, editorial, commentary, dikeluarkan dari analisis. Artikel yang lulus seleksi diekstraksi menggunakan format tabel yang memuat nama penulis, tahun publikasi, judul, dan hasil utama.

Hasil dan Pembahasan

a. Hasil

Tabel 1. Ringkasan Temuan patofisiologi diabetic kidney disease pada diabetes melitus tipe 2

No	Penulis	Tahun	Judul	Hasil
1.	Jung CY, Yoo TH	2022	Pathophysiologic Mechanisms and Potential	Diabetic kidney disease (DKD) merupakan penyakit kompleks yang dipicu oleh hiperglikemia kronis dengan

			Biomarkers in Diabetic kidney disease	melibatkan berbagai mekanisme seperti inflamasi, stress oksidatif, kerusakan tubulus yang pada akhirnya menyebabkan fibrosis dan kerusakan ginjal yang secara bersamaan menyebabkan progresivitas DKD. Penilaian eGFR dan albuminuria masih menjadi biomarker utama dalam diagnosis dan risiko DKD meskipun memiliki keterbatasan.
2.	Varda L, Vreca N, Ekart R, Bevc S, Piko N.	2026	Diabetic kidney disease: From Pathophysiology to Treatment Perspectives.	DM tipe 2 menjadi penyebab utama penyakit CKD yang akan progresi menjadi penyakit ginjal stadium akhir (End stage kidney disease). DKD merupakan penyakit kompleks yang melibatkan berbagai mekanisme patofisiologi seperti perubahan hemodinamik glomerulus, hiperfiltrasi, aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), cedera podosit, inflamasi, stress oksidatif, hipoksia ginjal, disfungsi mitokondria, perubahan epigenetik yang berkontribusi menyebabkan albuminuria, glomerulosklerosis dan fibrosis. Tatalaksana DKD telah berkembang menuju terapi yang menargetkan mekanisme penyakit seperti SGLT2 inhibitor, antagonis reseptor mineralokortikosteroid nonsteroid, dan agonis Reseptor GLP-1 yang berperan sebagai renoprotektif dan memperlambat progresivitas DKD.
3.	Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR	2017	Diabetic kidney disease Challenges, Progress, and Possibilities	Sekitar 40% pasien DM tipe 2 berkembang menjadi DKD dan menjadi penyebab utama CKD di seluruh dunia. Progresivitas penyakit DKD dipengaruhi oleh hiperfiltrasi glomerulus, albuminuria progresif, penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan berakhir menjadi ESRD.
4.	Masri SA, Coelho JN, Thomas L	2026	Molecular Pathways and Emerging Therapeutic Targets in the	DKD merupakan efek dari kumpulan stressor metabolik, hemodinamik dan epigenetik yang bertemu pada jalur inflamasi dan fibrotik yang sama. Patogenesis DKD melibatkan berbagai

			Pathogenesis of Diabetic kidney disease	jalur molekuler yang saling berkaitan seperti hiperglikemia, stress oksidatif, inflamasi, fibrosis dan disfungsi mitokondria. Terapi baru seperti inhibitor SGLT2, agonis GLP-1 dan antagonis reseptor mineralokortikoid memberikan efek renoprotektif.
5.	Woodhams L, Sim TF, Chalmers L, Yeap B, Green D, Schlaich M, Schultz C, Hillis G.	2021	Diabetic kidney disease in type 2 diabetes: a review of pathogenic mechanisms, patient-related factors and therapeutic options.	Perkembangan DKD pada DM tipe 2 merupakan hasil interaksi kompleks antara gangguan metabolic, hemodinamik, inflamasi, stress oksidatif dan fibrosis. Pengelolaan DKD harus bersifat multifaktorial meliputi pengendalian glukosa darah, tekanan darah, penggunaan ACE inhibitor/ARB, modifikasi gaya hidup, serta terapi baru seperti SGLT2 inhibitor, agonis GLP-1 yang memberikan manfaat renoprotektif.
6.	Sinha, S.K. Nicholas, S.B.	2023	Pathomechanisms of Diabetic kidney disease.	Hiperglikemia mengaktifkan jalur AGE-RAGE, PKC, Polyol, dan hexosamine, meningkatkan pembentukan ROS, sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6, MCP-1) dan TGF- β sehingga menyebabkan cedera podosit, ekspansi mesangial, penebalan membran basal glomerulus, glomerulosklerosis, fibrosis tubulointerstisial, albuminuria serta penurunan fungsi ginjal.
7.	Wang N, Zhang C	2024	Oxidative stress: A culprit in the progression of diabetic kidney disease. Antioxidants	Hiperglikemia dan resistensi insulin menyebabkan peningkatan produksi ROS yang akhirnya memicu stres oksidatif. ROS yang berlebihan berperan dalam kerusakan sel glomerulus dan tubulus yang dapat mempercepat perkembangan DKD. Intervensi dengan mengurangi produksi oksidan dan meningkatkan produksi antioksidan dapat menjadi strategi terapeutik pada DKD.

b. Pembahasan

Diabetic kidney disease (DKD) merupakan penyakit kompleks yang dipicu oleh hiperglikemia kronis (Jung et al., 2022). Sekitar 40% pasien DM tipe 2 berkembang menjadi DKD dan menjadi penyebab utama CKD di seluruh dunia (Alicic et al., 2017). Pada pasien DM tipe 2 secara signifikan lebih tinggi kejadian DKD yang memiliki kadar HbA1c diatas

7% atau 53 mmol/mol (Fawwad et al., 2018). Pada pasien dengan DM yang memiliki faktor-faktor seperti kontrol kadar gula darah dan tekanan darah yang buruk, albuminuria yang tinggi, durasi DM yang lama, usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, merokok, dislipidemia, obesitas dan komorbid kardiovaskular berhubungan dengan progresivitas DKD yang lebih cepat (Varda et al., 2026; Woodhams et al., 2021; Kanasaki et al., 2024). Diagnosis klinis DKD didasarkan pada pengukuran *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) dan albuminuria dan gejala klinis seperti durasi diabetes dan adanya retinopati diabetik (Alicic et al., 2017; Weir et al., 2021). DKD ditegakkan bila terdapat kerusakan ginjal menetap selama 3 bulan atau lebih yang ditandai ekskresi albumin urin >30 mg/g kreatinin dan atau $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ dengan tidak adanya penyebab CKD yang lain. (Weir et al., 2021)

Mekanisme patofisiologi DKD akibat DM berawal hiperglikemia kronis. Hiperglikemia kronis merangsang pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), jalur poliol, mengaktifkan Protein Kinase C (PKC), dimana hal ini menyebabkan peningkatan kadar *reactive oxygen species* (ROS) dan stress oksidatif. Peningkatan ROS pada ginjal menyebabkan komponen sel dan DNA serta disfungsi endotel, yang merupakan ciri khas DM tipe 2 dan DKD (Jung et al., 2022). Hiperglikemia mengaktifkan jalur AGE-RAGE, PKC, Polyol, dan hexosamine, meningkatkan pembentukan ROS, sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6, MCP-1) dan TGF- β sehingga menyebabkan cedera podosit, ekspansi mesangial, penebalan membran basal glomerulus, glomerulosklerosis, fibrosis tubulointerstisial, albuminuria serta penurunan fungsi ginjal (Sinha et al., 2023). Selama hiperglikemia kronis, kelebihan glukosa bergabung dengan asam amino bebas pada protein jaringan yang beredar secara non enzimatis membentuk AGEs yang pada akhirnya mempengaruhi membran basal glomerulus dan komponen matriks lainnya di glomerulus. Akumulasi AGEs akibat hiperglikemia kronis menyebabkan AGEs berikatan dengan RAGE yang merupakan reseptor transduksi sinyal yang memediasi reaksi inflamasi dan menyebabkan nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH) oksidase menghasilkan ROS (Woodhams et al., 2021). Hiperglikemia dapat menyebabkan aktivasi PKC melalui pembentukan diasilgliserol (DAG) dan stress oksidatif. Aktivasi PKC dapat meningkatkan sintesis angiotensin II dan prostaglandin vasodilator yang dapat meningkatkan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan tekanan filtrasi. peningkatan aktivitas PKC yang terus menerus mengakibatkan tekanan filtrasi glomerulus yang tinggi sehingga berpotensi menyebabkan perkembangan DKD (Woodhams et al., 2021).

Semua jenis DM memiliki ciri umum yaitu hiperglikemia kronis yang menyebabkan pelepasan beberapa mediator vasoaktif seperti *nitric oxide* (NO), prostaglandin, glukagon, *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), *transforming growth factor β 1* (TGF β 1) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). pelepasan VEGF mengakibatkan dilatasi arterioli glomerulus aferen, sehingga filtrasi glomerulus dan reabsorpsi tubulus (terutama melalui peningkatan SGLT2) pada glukosa dan natrium meningkat, menyebabkan penurunan pengiriman natrium ke makula densa, mengganggu umpan balik tubuloglomerular dan pada akhirnya meningkatkan dilatasi arterioli aferen. selanjutnya, disregulasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) menyebabkan konsentrasi angiotensin II lebih tinggi mengakibatkan vasokonstriksi arterioli eferen. hiperglikemia yang tidak berkurang dapat menyebabkan penyakit pembuluh darah arterioli aferen dan autoregulasi ginjal menjadi permanen, sehingga memicu hipertensi glomerulus dan hiperfiltrasi (Varda et al., 2026).

Hiperglikemia menyebabkan produksi ROS yang berlebihan pada mitokondria, sehingga menimbulkan stress oksidatif dan kerusakan pada DNA mitokondria, protein dan

lipid. Hal ini mengganggu fungsi mitokondria dan homeostatis sel, serta mengurangi produksi energi. Defisit energi dan kerusakan oksidatif berkontribusi pada peradangan, fibrosis, dan apoptosis pada sel ginjal, memperburuk kerusakan ginjal dan meningkatkan perkembangan DKD (Varda et al., 2026; Woodhams et al. 2021). Sintesis ROS dapat menyebabkan perubahan struktural termasuk penebalan membrane basal glomerulus, ekspansi mesangial yang pada akhirnya mengakibatkan glomerulosklerosis (Woodhams et al. 2021).

Hiperglikemia menyebabkan kerusakan pada sel yang memicu pelepasan mediator proinflamasi meliputi kemokin seperti *tissue necrosis factor- α* (TNF- α) dan *interleukin-1* (IL-1), dan adhesi molekul. hal ini menyebabkan berkumpulnya sel-sel inflamasi seperti makrofag, monosit, aktivasi limfosit-T dan inflamasi *Nod-like receptor protein-3* (Nlrp-3) menuju ginjal. akumulasi makrofag di glomerulus menghasilkan sitokin, ROS dan protease yang menyebabkan kerusakan ginjal dan fibrosis yang mengarah pada perkembangan DKD (Jung et al., 2022).

Salah satu karakteristik DKD yaitu adanya pembesaran ginjal akibat hipertrofi glomerulus dan tubulus serta ekspansi mesangial dan penurunan GFR. Glomerulus yang membesar akibat proliferasi sel mesangial, hipertrofi, dan peningkatan *capillary loops* sehingga menyebabkan permukaan filtrasi lebih besar. Pada DKD, Jalur AGEs-protein kinase berperan dalam perkembangan hipertrofi mesangial yang menyebabkan peningkatan transkripsi dan sintesis beberapa faktor pertumbuhan yaitu TGF- β 1 dan IGF-1 yang berkaitan dengan peningkatan produksi matriks ekstrasel (kolagen IV, fibronectin, laminin) (Varda et al., 2026).

Filtrasi albumin di glomerulus bergantung pada sifat selektif dinding kapiler glomerulus berdasarkan ukuran dan muatan. akumulasi kolagen IV yang tinggi dan proteoglikan heparan sulfat yang berkurang yang bermuatan negatif merupakan titik awal albuminuria. Pada DKD, podosit yang berperan mencegah filtrasi albumin mengalami penurunan akibat apoptosis, pelepasan podosit dari membran basal glomerulus (GBM), dan hilangnya heparan sulfat yang berhubungan langsung dengan peningkatan ekskresi albumin di urin (Varda et al., 2026).

Pengelolaan DKD harus bersifat multifaktorial meliputi pengendalian glukosa darah, tekanan darah, penggunaan ACE inhibitor/ARB, modifikasi gaya hidup, serta terapi baru seperti SGLT2 inhibitor, agonis GLP-1 yang memberikan manfaat renoprotektif (Woodhams et al. 2021; Wang et al., 2024). Kontrol glikemik yang ketat melalui perubahan gaya hidup atau pengobatan antihiperglikemik tetap menjadi tindakan yang penting (Varda et al., 2026). Salah satu pengobatan DM tipe 2 adalah yang dapat menekan stress oksidatif, peradangan ginjal dan fibrosis. Metformin melindungi ginjal dengan menekan produksi ROS dan meningkatkan sintesis DNA mitokondria. Metformin bekerja menghambat fibrosis ginjal dengan menjaga integritas mitokondria dan menghambat inflamasi NLRP3 yang bertindak sebagai aktivator PGC-1 α , namun penggunaan obat ini pada pasien CKD tetap perlu berhati-hati karena memiliki risiko terjadinya asidosis laktat. Selain metformin, obat antihiperglikemik seperti pioglitazone juga dapat menghambat cedera glomerulus dan proteinuria yang diinduksi oleh *transient receptor potential channel C6* (TRPC6) pada podosit (Wang et al., 2024).

Selain itu, beberapa hal yang direkomendasikan untuk mencegah perkembangan CKD dan komplikasi kardiovaskuler seperti pembatasan konsumsi garam, pengurangan asupan protein dan cairan yang cukup, aktivitas fisik aerobik teratur, pengurangan konsumsi

alkohol, dan berhenti merokok (Varda et al., 2026). Pedoman Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) 2022, merekomendasikan *Angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) dan *angiotensin receptor blocker* (ARB) sebagai terapi awal pada pasien CKD dengan diabetes yang mengalami albuminuria yang berpotensi sebagai penghambat RAAS (KDIGO, 2022). Pengobatan dengan obat sebagai penghambat RAAS yaitu ACE inhibitor dan ARB merupakan pilihan terapi untuk mengurangi proteinuria dan progresivitas CKD selama bertahun-tahun (Varda et al., 2026). Terapi baru seperti inhibitor SGLT2, agonis GLP-1 dan antagonis reseptor mineralokortikoid memberikan efek renoprotektif (Woodhams et al.2021; Masri et al., 2026). Inhibitor SGLT2 dapat mengurangi stress oksidatif dan meningkatkan fungsi endotel (Jung et al., 2022; Wang et al., 2024). GLP-1 yang bertindak sebagai renoprotektif dengan cara mengganggu sinyal dan ekspresi RAGE (Wang et al., 2024). Selain itu, beberapa terapi antioksidan pada pengobatan DKD dapat berfungsi untuk menetralkan ROS seperti vitamin C, vitamin D, vitamin E, vitamin B9, N-acetylsistein, asam lipoat dan koenzin Q10 (Wang et al., 2024). Skrining pada pasien DKD sebaiknya dilakukan setiap tahun sejak pertama terdiagnosis DM tipe 2 (Alicic et al., 2017).

Kesimpulan

Diabetic kidney disease (DKD) pada diabetes melitus tipe 2 merupakan komplikasi mikrovaskular yang berkembang akibat hiperglikemia kronis melalui berbagai mekanisme patofisiologi yang saling berkaitan. Aktivasi jalur AGEs–RAGE, *protein kinase C* (PKC), poliol, dan heksosamin meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), yang selanjutnya memicu stres oksidatif, inflamasi, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), disfungsi mitokondria, dan fibrosis. Rangkaian proses tersebut menyebabkan kerusakan glomerulus dan tubulointerstisial yang ditandai dengan hiperfiltrasi, albuminuria, serta penurunan fungsi ginjal. Hasil kajian ini menunjukkan bahwa pemahaman mengenai mekanisme patofisiologi DKD tidak hanya penting untuk menjelaskan progresivitas penyakit, tetapi juga menjadi dasar dalam pengembangan strategi pencegahan dan terapi yang lebih tepat sasaran. Pendekatan terapi yang menargetkan mekanisme patogenesis, disertai pengendalian faktor risiko, diharapkan dapat memperlambat progresivitas DKD, mempertahankan fungsi ginjal, dan menurunkan risiko komplikasi pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Declarations

Author contribution. The contribution or credit of the author must be stated in this section.

Funding statement. The funding agency should be written in full, followed by the grant number in square brackets and year.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Additional information. No additional information is available for this paper.

Referensi

- WHO. Diabetes. [Disitasi pada 26 Juni 2026]. Diakses dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Suyono,S. Diabetes melitus dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi VI Jilid II. Jakarta, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI.2014. Hal.2315-20
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021. [disitasi 26 Juni 2026]. Diakses dari: <https://idf.org/news-and-resources/resources/idf-diabetes-atlas-2021/>

- Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. Survei Kesehatan Indonesia 2023. [Disitasi 26 Juni 2026]. Dapat di akses dari: <https://www.badankebijakan.kemkes.go.id/hasil-ski-2023/>
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus Tipe 2 di Indonesia 2024. Jakarta: PB Perkeni;2024.
- Alicic,R.Z., Rooney,M.T., Tuttle,K.R. (2017). Diabetic kidney disease challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* ;12: 2032–45.
- Sinha, S.K. Nicholas, S.B. (2023). Pathomechanisms of diabetic kidney disease. *J. Clin. Med.* 12, 7349. <https://doi.org/10.3390/jcm12237349>
- Fawwad,A., Mustafa,N., Zafar,A.B., Khalid,M. (2018). Incidence of microvascular complications of type 2 diabetes: A 12 year longitudinal study from Karachi-Pakistan. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 34:1058–1063 DOI 10.12669/pjms.345.15224.
- Varda,L., Vreca,N., Ekart,R., Bevc,S., Piko,N. (2026). Diabetic kidney disease: From pathophysiology to treatment perspectives. *Kidney Blood Press Res* ;51:107–27.
- Woodhams,L., Sim,T.F., Chalmers,L., Yeap,B., Green,D., Schlaich,M., Schultz,C., Hillis,G. (2021). Diabetic kidney disease in type 2 diabetes: A review of pathogenic mechanisms, patient-related factors and therapeutic options. *PeerJ* 9 :e11070 <http://doi.org/10.7717/peerj.11070>
- Jung,C.Y., Yoo,T.H. (2022). Pathophysiologic mechanisms and potential biomarkers in diabetic kidney disease. *Diabetes Metab J* ;46:181-97.
- Masri,S.A., Coelho,J.N., Thomas,L. (2026). Molecular pathways and emerging therapeutic targets in the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Front. Physiol.*17:1747053:1-13.
- Wang, N., & Zhang, C. (2024). Oxidative stress: A culprit in the progression of diabetic kidney disease. *Antioxidants*, 13(4), 455. <https://doi.org/10.3390/antiox13040455>
- Kanasaki,K., Nangaku,M., Ueki,K. (2024). ‘DKD’ as the kidney disease relevant to individuals with diabetes. *Diabetology International* 15:673–676.
- Weir,M.R., Agarwal,R., Rossing,P., Usman,M.S., Khan,M.S., Butler,J., Norris.K.C., Dagogo-Jack,S., Naaman,S.C., Bakris,G.L. (2021). Chronic kidney disease and type 2 diabetes. American Diabetes Association. <https://doi.org/10.2337/db20211-2>
- Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Diabetes Work Group. (2022). KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney International.* 102 (Suppl 5S), S1–S127