

Doença Renal Crónica Subdiagnosticada em Doentes Diabéticos

Underdiagnosed Chronic Kidney Disease in Diabetic Patients

Juliana Silva, Ana Raquel Barreira, Tatiana Fonseca, Maria Ana Canelas,
Ana Mondragão, Sara Pipa, Luís Andrade, Olga Gonçalves

Resumo

Introdução: A diabetes mellitus é uma das principais causas de doença renal crónica, sendo esta muitas vezes subvalorizada. O objetivo deste trabalho foi estudar a prevalência da doença renal crónica em doentes com diabetes mellitus tipo 2, mesmo tendo creatinina sérica normal.

Material e Métodos: Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, com revisão do processo clínico e resultados analíticos, dos doentes seguidos numa consulta externa de Medicina - Diabetes durante o ano de 2014.

Resultados: Englobou um total de 483 doentes, 60% dos quais mulheres, com média de idades de $65 \pm 10,6$ anos. Dos doentes incluídos, 31,7% (pela fórmula MDRD4) e 28,0% (pela fórmula Crockcroft-Gault) apresentavam doença renal crónica (taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73 m²). Segundo a fórmula MDRD4, a distribuição pelos diferentes estádios foi a seguinte: estágio 3a 13,9%, 9,1% no estágio 3b, 6,8% no estágio 4 e 1,9% no estágio 5; e pela fórmula Crockcroft-Gault 11,6%, 7,9%, 4,1% e 1,7% respetivamente. Apenas 44,4% e 43,7% daqueles com TFG < 60 mL/min/1,73 m², de acordo com as fórmulas MDRD4 e CCG, apresentavam creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL, e em apenas 58,0% deles a doença renal crónica estava reconhecida. Verificou-se a presença de microalbuminúria em 113 doentes (23,4%), dos quais 48 (MDRD4) e 40 (CCG) com TFG < 60 mL/min/1,73 m².

Conclusão: Este estudo revelou que a doença renal crónica se encontra subdiagnosticada e que a microalbuminúria surge precocemente, numa fase em que a creatinínemia e TFG podem ainda estar inalteradas. Pela morbimortalidades associadas, a nefropatia diabética deve ser rastreada precocemente e medidas de prevenção secundária devem ser adotadas.

Palavras-chave: Albuminúria; Biomarcadores; Creatinina; Diabetes Mellitus; Insuficiência Renal Crónica/diagnóstico; Nefropatias Diabéticas/diagnóstico

Introdução

A doença renal crónica (DRC) é, reconhecidamente, um importante problema de saúde pública, contribuindo para o aumento da mortalidade por qualquer causa,¹ aumento da incidência de eventos cardiovasculares e da progressão para doença renal terminal, independentemente da presença de factores de risco cardiovascular tradicionais.²

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is a major cause of chronic kidney disease, which is often undervalued. The aim of this study was to determine the prevalence of chronic kidney disease among diabetic patients type 2, even showing normal serum creatinine.

Material and Methods: A retrospective observational study with a process of clinical revision and analytical results was conducted, involving a total of 483 patients who were followed by external medicine consultation in what concerns diabetes during the year of 2014.

Results: Of the total of patients 60% were women, which mean age was 65 ± 10.6 years. The studied participants revealed that 31.7%, according to MDRD4 equation and 28.0%, according to Crockcroft-Gault equation, suffered from chronic kidney disease (defined as glomerular filtration rate (GFR) < 60 mL/min/1.73 m²). The distribution among the different stages was the following by MDRD4 equation: 13.9% in stage 3a, 9.1% in stage 3b, 6.8% in stage 4 and 1.9% in stage 5. In what concerns the Crockcroft-Gault equation, we had: 11.6%, 7.9%, 4.1% and 1.7% respectively. Only 44.4% and 43.7% of those with GFR < 60 mL/min /1.73 m², according to the equations MDRD4 and GFR presented serum creatinine higher than 1.5 mg/dL, despite only in 58.0% the chronic kidney disease was recognized. Microalbuminuria was found in 113 patients (23.4%) of which 48 (MDRD4) and 40 (CCG) showed GFR < 60 mL/min /1.73 m².

Conclusion: This study revealed that chronic kidney disease is underdiagnosed and that microalbuminuria appears precociously, despite normal serum creatinine and GFR can be still unchanged. Assessment of renal function is therefore important, since detecting chronic kidney disease during its initial stages provides the opportunity for early therapeutic interventions.

Keywords: Albuminuria; Biomarkers; Creatinine; Diabetes Mellitus; Diabetic Nephropathies/diagnosis; Renal Insufficiency, Chronic/diagnosis

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma das principais causas de DRC, estimando-se que 40% dos diabéticos nos Estados Unidos da América tenham algum grau de doença.³ O diagnóstico precoce desta condição permitirá uma intervenção atempada, diminuindo a progressão da doença renal e o risco cardiovascular. Por outro lado, nos doentes com diabetes e DRC, o risco de hipertensão, anemia, desnutrição, retinopatia e alterações do

metabolismo ósseo está aumentado, comparativamente aos doentes com função renal conservada.²

Torna-se, então, crucial a avaliação regular da função renal, com vista ao diagnóstico e intervenção precoces, protelando ou evitando o declínio da função renal, prevenindo complicações e melhorando a qualidade de vida e sobrevida dos doentes.

O método correto para medição da TFG é a determinação da *clearance* de substâncias exógenas (como a inulina, iotalamato-I,^{1,2,4} entre outras). No entanto, limitações relacionadas com o custo, disponibilidade e tempo consumido nestas determinações, fazem com que não sejam utilizadas facilmente na prática clínica, salvo indicações específicas. Durante muitos anos, a creatinina sérica constituiu a base da determinação da função renal, considerada o marcador endógeno que mais se assemelhava a um marcador ideal de filtração, sendo ainda amplamente utilizada na prática clínica. No entanto, o seu uso apresenta variadas limitações: dada a secreção tubular sobrestima a TFG, depende diretamente da massa muscular que varia com o género, idade e raça, sendo ainda alterada pelo teor proteico da dieta, exercício e uso de fármacos, pelo que a creatinina sérica só aumentará após o declínio de cerca de 50-60% da TFG.⁵ Segundo as recomendações da American Diabetes Association e da National Kidney Foundation, o rastreio de DRC nos doentes com DM2 deve incluir a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG), através de fórmulas que incluam a creatinina sérica, e a razão albumina/creatinina (AUC). De entre as equações mais usadas, e analisadas em diferentes estudos, encontram-se a *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD4) e a fórmula de Crockcoft-Gault (CCG), entre outras.

O objetivo deste trabalho é estimar a prevalência de DRC nos doentes com DM2, seguidos numa consulta de Medicina - Diabetes, e avaliar o subdiagnóstico da DRC nos doentes com creatinina sérica normal.

Material e Métodos

Estudo observacional retrospectivo incluindo doentes com DM2 seguidos na consulta externa de Medicina - Diabetes do CHVNG/E, durante o ano de 2014, através de revisão do processo clínico e resultados analíticos, tendo sido excluídos aqueles em que não havia registo das variáveis necessárias.

A macro e microalbuminúria foram definidas com base na relação albumina/creatinina em amostras de urina ocasional.

A TFG foi estimada através das fórmulas de CCG e MDRD4.

Os doentes foram classificados como tendo TFG superior ou inferior a 60 mL/min/1,73 m². Estes últimos foram classificados no estadio 3 se TFG entre 59-30 mL/min/1,73 m² (a ou b consoante superior ou inferior a 45 mL/min/1,73 m²), estadio 4 se TFG entre 29-15 mL/min/1,73 m², e estadio 5 se TFG <15 mL/min/1,73 m².

O teste T de *student* foi utilizado para efetuar a comparação entre a TFG obtida pelas 2 fórmulas usadas, testando se a média entre os 2 grupos (TFG calculada pela fórmula CCG e MDRD4) era significativamente diferente. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como tendo significado estatístico.

A DRC é definida como a alteração na estrutura ou função renal presente durante pelo menos 3 meses, com implicações na saúde no indivíduo, sendo classificada com base na causa, estadio TFG e categoria de albuminúria.

Resultados

Foram incluídos neste estudo 483 doentes com DM2, dos quais 290 (60,0%) eram mulheres, com uma média de idade de 65 ± 10,6 anos, variando de 33 a 88 anos de idade, sendo que 32,7% deles tinham idade igual ou superior a 70 anos. A glicemia média estimada em jejum foi de 199,0 ± 55,4 mg/dL e a hemoglobina glicada média foi de 8,6 ± 1,9%. De acordo com o cálculo do IMC, 180 doentes foram classificados como normoponderais (IMC < 25 kg/m²), 144 com sobrepeso (25 kg/m² ≤ IMC ≤ 29,9 kg/m²) e 159 obesos (IMC ≥ 30 kg/m²), sendo que 127 com obesidade grau I, 20 com obesidade grau II e 12 com obesidade grau III.

A creatinina sérica média foi de 1,06 ± 0,65 mg/dL. A TFG média estimada foi de 76,7 ± 32,9 mL/min/1,73 m² e 88,8 ± 49,3 mL/min, respetivamente pelas fórmulas MDRD4 e CCG. A comparação entre as médias calculadas pela fórmula MDRD4 e CCG foi efetuada através do teste T de *student* que revelou existir diferença estatisticamente significativa entre os resultados obtidos, sendo a TFG estimada pela CCG superior ($p < 0,05$), (Fig. 1).

Dos doentes incluídos no estudo, 31,7% pela fórmula MDRD4 e 28,0% pela fórmula CCG, tinham doença renal crónica (definida como TFG < 60 mL/min/1,73 m²), sendo que se encontravam no estadio 3a 13,9%, 9,1% no estadio 3b, 6,8% no estadio 4 e 1,9% no estadio 5, utilizando a fórmula MDRD4. Através da fórmula CCG, a distribuição pelos diferentes estadios foi de 11,6%, 7,9%, 4,1% e 1,7%, respetivamente (Fig. 2).

Dos doentes com creatinina sérica < 1,5 mg/dL, 18,6% (n = 90) e 15,5% (n = 75) apresentavam TFG < 60 mL/min/1,73 m², quando esta era estimada pelas fórmulas MDRD4 e CCG, respetivamente, sendo que em apenas 47,8% destes doentes a doença renal crónica estava diagnosticada.

Características	
Idade (anos), média ± desvio padrão	65,0 ± 10,6
Sexo, n (%)	≥ 70 anos, n (%)
	Masculino
	Feminino
Glicemia média em jejum (mg/dL), média ± desvio padrão	199,0 ± 55,4
Hemoglobina glicada média (%), média ± desvio padrão	8,6 ± 1,9
Creatinina sérica, média ± desvio padrão	1,06 ± 0,65
TFG MDRD4 (mL/min/1,73 m ²), média ± desvio padrão	76,7 ± 32,9
TFG CCG (mL/min/1,73 m ²), média ± desvio padrão	88,8 ± 49,3

Figura 1: Características demográficas e clínicas dos doentes incluídos no estudo (n = 483)

n=483	MDRD4	CCG
TFG (mL/min/1,73 m ²)		
> 60 (mL/min/1,73 m ²), n (%)	330 (68,3)	348 (72,0)
< 60 mL/min/1,73 m ² , n (%)	153 (31,7)	135 (28,0)
Estadio 3a (45-59 mL/min/1,73 m ²), n (%)	67 (13,9)	56 (11,6)
Estadio 3b (30-45 mL/min/1,73 m ²), n (%)	44 (9,1)	38 (7,9)
Estadio 4 (29-15 mL/min/1,73 m ²), n (%)	33 (6,8)	20 (4,1)
Estadio 5 (< 15 mL/min/1,73 m ²), n (%)	9 (1,9)	8 (1,7)

Figura 2: Distribuição de acordo com os estadios de doença renal crónica

Verificou-se a presença de microalbuminúria em 113 doentes (23,4%), dos quais 48 (MDRD4) e 40 (CCG) com TFG < 60 mL/min/1,73 m², e macroalbuminúria em 9,7%, dos quais 76,6% (MDRD4) e 74,5% (CCG) com doença renal crónica reconhecida por TFG < 60 mL/min/1,73 m² (Fig. 3).

Discussão

Os indivíduos diabéticos têm maior propensão para o desenvolvimento de doença renal crónica comparativamente com a população não diabética, resultando numa morbi-mortalidade aumentada, pelo que a avaliação periódica da função renal é importante para a identificação precoce desta condição, permitindo uma intervenção atempada e melhoria do prognóstico.² Vários estudos mostram uma elevada prevalência de DRC nos doentes com diabetes, entre 15,1 e 33,1%,⁵ o que está de acordo com a série apresentada onde a incidência de DRC varia de 28,0 - 31,7%, consoante a fórmula usada para estimar a TFG, sendo o estadio 3 o mais prevalente. As fórmulas utilizadas neste trabalho não são isentas de limitações. A equação CCG foi desenvolvida com base em dados de homens caucasianos hospitalizados, com função renal normal, sabendo-se que sobrestima a TFG em indivíduos com excesso de peso, e tende a subestimá-la em indivíduos com filtração normal. A MDRD4 foi desenvolvida com dados de indivíduos com DRC, utilizando como

gold-standard a medição da TFG com iotalamato-1,^{1,2,5} não se encontrando validada nos extremos de peso e em indivíduos com mais de 70 anos, e tende a subestimar TFG normais ou elevadas. Apesar da sua frequência, a DRC é uma entidade ainda subdiagnosticada, em parte porque na prática clínica a avaliação da função renal ainda se centra na creatinina sérica, mais do que na estimativa da TFG. Apenas 44,4% e 43,7% daqueles com TFG < 60 mL/min/1,73 m², de acordo com as fórmulas MDRD4 e CCG, apresentavam creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL, e em apenas 58,0% deles a doença renal crónica estava reconhecida, pelo que se confirma que a creatinina sérica falha na detecção de um elevado número de doentes com TFG < 60 mL/min/1,73 m². Ressalva-se que a estimativa da TFG pelas duas equações usadas mostrou diferenças estatisticamente significativas, o que pode estar relacionado com a elevada prevalência de doentes idosos (32,7% com idade igual ou superior a 70 anos) e obesos (32,9%) na amostra em estudo, o que constitui uma limitação com potencial impacto nos resultados obtidos.

Tal como definido nas recomendações atuais, a creatinina sérica não deve ser usada isoladamente para a avaliação da função renal, uma vez que não permite identificar doentes que apresentam já uma diminuição da TFG significativa, tendo ainda creatinina sérica normal, sendo importante a estimativa da TFG (tendo em conta as limitações do método utilizado).

Para além disso, sabe-se que o grau de disfunção renal estimado pela TFG é um fator preditor independente,⁵ e que aqueles com DM2 e DRC têm um aumento do risco cardiovascular, requerendo uma intervenção mais precoce e assertiva.⁶

Conclusão

Este estudo revelou que a nefropatia diabética se encontra subdiagnosticada e que a disfunção endotelial, traduzida pela microalbuminúria, surge precocemente, podendo a creatininemia e a TFG permanecer inalteradas, o que se verificou em 56 doentes deste estudo (11,6%). A nefropatia progride, geralmente ao longo de décadas, sendo que o seu diagnóstico e intervenção precoces podem ter um papel modificador da doença, protegendo ou evitando o declínio da função renal, prevenindo complicações e melhorando a qualidade de vida e sobrevida dos doentes. Pela morbi-mortalidade a ela associada, esta condição deve ser alvo de diagnóstico precoce, e medidas de prevenção secundária devem ser adotadas. ■

n=483	Normoalbuminúria AUC < 30 mg/g	Microalbuminúria AUC 30-300 mg/g	Macroalbuminúria AUC > 300 mg/g
n (%)	323 (66,9)	113 (23,4)	47 (9,7)
TFG < 60 mL/min/1,73 m ² , n (%)			
MDRD4		48 (9,9)	36 (7,5)
CCG		40 (8,3)	35 (7,2)

Figura 3: Prevalência de micro e macroalbuminúria

Protecção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

*Correspondência: Juliana Silva - juliana.silva@live.com.pt
Serviço de Medicina, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho,
Portugal*

Recebido: 03.02.2016

Aceite: 10.03.2016

Referências

1. Rodriguez-Poncelas A, Coll-De Tuero G, Turrò-Garriga O, Barrot-de la Puente J, Franch-Nadal J, Mundet-Tuduri X, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol.* 2013, 14:46
2. Temesgen F, Mehidi K, Tilahun Y. Chronic kidney disease and under-diagnosis of renal insufficiency among diabetic patients attending a hospital in Southern Ethiopia. *BMC Nephrol.* 2014, 15:198
3. Bailey RA, Wang Y, Zhu V, Rupnow MF. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes.* 2014;7:415.
4. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreases kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003, 41:1-12.
5. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Meyers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985; 28:830-8.
6. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421-6.