

Doença Renal Diabética numa Consulta Especializada: Caracterização do Fenótipo com Albuminúria vs. Não-albuminúria

Diabetic Renal Disease in a Specialized Consultation: Characterization of the Phenotype with Albuminuria vs. Non-albuminuria

P. Salvador¹, M. Reis¹, A.M. Gomes¹, P. Oliveira¹, A.R. Amorim Costa¹, L. Andrade¹, R. Veríssimo¹

1 - Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal.

Resumo

Introdução: A doença renal diabética é a principal causa de doença renal crónica terminal. Evidência cada vez mais sustentada apoia a designação de um fenótipo de doença renal diabética normoalbuminúrica, como contraponto ao fenótipo clássico que apresenta albuminúria progressiva que precede temporalmente o compromisso da função renal.

Objectivos: Caracterizar os doentes com doença renal diabética não-albuminúrica vs. albuminúrica numa população de doentes com diabetes tipo 2 seguidos em consulta de diabetologia.

Material e Métodos: Estudo observacional de todos os doentes com doença renal diabética seguidos em consulta especializada de Diabetologia entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2017 no Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho.

Resultados: Foram incluídos 160 doentes. A doença não-albuminúrica foi mais prevalente, com doentes significativamente mais velhos ($p=0,028$) e valores de hemoglobina glicada (HbA1c) média mais altos ($p=0,004$). Apresentou também mais doença macrovascular e menos microvascular, sem significância estatística. Na análise multivariada demonstrou-se uma associação independente entre os fenótipos albuminúria/não-albuminúria com a idade ($p=0,035$), sexo ($p=0,035$) e HbA1c média ($p=0,042$).

Conclusão: Estes dados corroboram a necessidade de melhor caracterização deste fenótipo com tradução patológica distinta. É necessária evidência de maior qualidade que possa vir a justificar abordagens diferentes a nível de estudo, terapêutica e/ou seguimento.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus* tipo 2; doença renal diabética; insuficiência renal crónica; albuminúria

Abstract

Introduction: Diabetic kidney disease is the leading cause of terminal chronic kidney disease. Increasing evidence supports the designation of a normoalbuminuric diabetic kidney disease phenotype, opposite to the classical phenotype with progressive albuminuria preceding the compromise of renal function.

Objectives: To characterize patients with nonalbuminuric vs. albuminuric diabetic kidney disease in a population with type 2 diabetes followed on a diabetes clinic.

Material and Methods: Observational study of all patients with diabetic kidney disease followed in a diabetes clinic between January 1 and December 31, 2017 at Vila Nova de Gaia/Espinho Hospital Center.

Results: A total of 160 patients were included. Nonalbuminuric disease was more prevalent, with significantly older patients ($p=0.028$) and higher glycated hemoglobin (HbA1c) values ($p=0.004$). It also presented more macrovascular disease and less microvascular disease, with no statistical significance. In the multivariate analysis, an independent association between albuminuria/non-albuminuria phenotypes and age ($p=0.035$), sex ($p=0.035$) and mean HbA1c was observed ($p=0.042$).

Conclusions: These data corroborate the need for a better characterization of this phenotype with different pathological presentation. Higher quality evidence is needed so it may justify different approaches to study, therapy and/or follow-up.

Keywords: Diabetes *mellitus* type 2; diabetic kidney disease; chronic renal failure; albuminuria

CORRESPONDÊNCIA

Pedro Salvador
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia
Portugal
E-mail: pedro.salvador@chvng.min-saude.pt

> INTRODUÇÃO

As alterações dos hábitos alimentares, estilos de vida e o envelhecimento populacional têm contribuído para um aumento à escala global da prevalência da diabetes.

Estima-se que em 2030 existirão mais de 500 milhões de doentes em todo o mundo. ⁽¹⁾ Em Portugal, a situação é semelhante, situando-se até acima da média europeia. ⁽²⁾ Segundo o relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes (2016), a prevalência da diabetes tem aumentado nos últimos anos, estando presente em 13,3% da população, em 2015. Estes valores aumentam com a idade, traduzindo-se em prevalências superiores a 25% na faixa dos 60-79 anos. ⁽³⁾

A doença renal diabética (drd) é comum (cerca de 1 em 4 doentes diabéticos apresenta taxa filtração glomerular <60 ml/min), ⁽⁴⁾ sendo a principal causa de doença renal crónica terminal. ⁽⁵⁾ O fenótipo clássico, com compromisso sobretudo glomerular, caracteriza-se por albuminúria progressiva que precede temporalmente o compromisso da função renal. A este fenótipo, que denominamos por doença renal diabética albuminúrica (DRD-A), correspondem tipicamente 5 fases: hipertrofia e hiperfiltração glomerular, alterações estruturais renais sem microalbuminúria, microalbuminúria [*ratio* albumina/creatinina urinárias (RACU) 30-300 mg/g] com função renal preservada, proteinúria significativa (RACU >300 mg/g) com disfunção renal progressiva e, por fim, doença renal crónica terminal. ⁽⁶⁻⁸⁾

Contudo, há uma evidência cada vez mais sustentada que apoia a designação de outro fenótipo de doença renal diabética caracterizada por um declínio progressivo da função renal sem desenvolvimento prévio de albuminúria - doença renal diabética normoalbuminúrica (DRD-NA). ⁽⁹⁻¹¹⁾ As características epidemiológica e fisiopatológica, deste grupo de doentes, têm sido objeto de estudo nos últimos anos. Dados recentes apontam, também, para diferenças importantes, nomeadamente em relação com complicações macro e microvasculares. ⁽⁸⁻¹⁸⁾

O objetivo deste estudo foi caracterizar o grupo de doentes com doença renal diabética não-albuminúrica vs. albuminúrica numa população de doentes com diabetes tipo 2 (DM2) seguidos numa consulta de diabetologia.

> MATERIAL E MÉTODOS

Foram obtidos dados relativos a todos os doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) seguidos em consulta especializada de Diabetologia - Medicina Interna que tenham tido pelo menos uma consulta entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2017 no Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (n=1729). Utilizando os valores de creatinina sérica obtidos nesse ano fora de contexto agudo (excluídos os valores obtidos durante o internamento e em contexto de urgência), foram selecionados os que

apresentavam uma taxa filtração glomerular estimada (TFGe) <60ml/min/1,73m² pela fórmula CKD-EPI (n=163). Foram divididos em 2 grupos segundo o fenótipo albuminúria/não-albuminúria (doentes que apresentem rácio albumina/creatinina ≥30 mg/g eram selecionados para o fenótipo com albuminúria). Foram excluídos 3 doentes que apresentavam doença renal por outra etiologia concomitante com a diabetes. O conjunto final era composto por 160 doentes com DM2 e DRD. Os seguintes parâmetros clínicos e analíticos foram obtidos e analisados: idade, sexo, peso, altura, anos desde o diagnóstico de DM2, hemoglobina glicada média, anos desde o diagnóstico de DRD, creatinina sérica média atual (a partir da qual foi calculada a TFGe pela fórmula CKD-EPI), anos desde o diagnóstico de albuminúria, uso de inibidores do sistema renina angiotensina (iSRA), doença cardiovascular (DCV) estabelecida (definida por documentação prévia de enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e/ou doença arterial periférica), hipertensão arterial (definida como pressão arterial sistólica >140mmhg e/ou pressão arterial diastólica >90mmhg ou sob tratamento anti-hipertensivo), dislipidemia e retinopatia. Nos casos em que mais que um valor analítico ou antropométrico foi obtido durante o ano de 2017 foi contabilizada a média aritmética dos mesmos. Os dados relativos à neuropatia periférica foram inicialmente incluídos, mas não fizeram parte na base final por se considerar terem pouca homogeneidade. A análise estatística foi realizada utilizando o *IBM SPSS Statistics* para *Windows*, versão 25.0 (*Armonk, NY, USA: IBM CORP*). Para as variáveis contínuas paramétricas, os valores são apresentados com média ± desvio padrão; nas não paramétricas é apresentada a mediana (amplitude interquartil). Os testes de Q-quadrado de Pearson e exato de Fisher foram utilizados na análise das variáveis categóricas. A normalidade da distribuição nas variáveis contínuas foi avaliada utilizando os testes de Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk, assim como a assimetria e a curtose. Foram posteriormente analisadas utilizando o teste *t-student* ou, no caso das variáveis contínuas não-paramétricas, utilizando Mann-Whitney U quando apropriado. Na análise multivariada foi aplicada regressão logística tendo como variáveis dependentes os grupos de DRD-A e DRD-NA. Foram incluídas no modelo como potenciais preditores independentes a idade, sexo, e as variáveis cuja significância estatística da diferença obtida na análise univariada correspondia a p<0,20. O valor de p considerado estatisticamente significativo foi <0,05 e todos os testes apresentados resultam de testes *2-sided*. O estudo foi aprovado pela comissão de ética do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho.

> RESULTADOS

Foram incluídos 160 adultos com DM2 e DRD, com idade média de 74 ± 7 anos, a maioria do sexo feminino (53,8%, n=86) e obesa (53,6%, n=83). O diagnóstico prévio de hipertensão arterial fora feito em 95,6% (n=153), dislipidemia em 91,9% (n=147), doença cardiovascular em 58,8% (n=94) e retinopatia em 53,1% (n=85).

O diagnóstico de DM2 tinha sido efetuado em média há 19±10 anos, apresentando no ano de 2017 um valor de hemoglobina glicada mediano de 8,1% (7,2-9,3). Destes, 46,2% (n=74) apresentavam albuminúria (DRD-A), documentada há uma mediana de 5 anos (3,25-8). A DRD tinha uma mediana de 4 anos (3-7) de evolução, com uma TFGe média de 38 ± 13 ml/min/1,73m².

A população foi dividida em função do fenótipo albuminúria/não-albuminúria e avaliados os fatores para os quais as diferenças entre os grupos eram estatisticamente significativas. Os resultados da análise univariada são apresentados no Quadro I. Houve diferenças estatisticamente significativas com valores mais altos no grupo DRD-NA para a idade e HbA1c média. Relativamente à categoria "anos após diagnóstico de DRD", os resultados apresentam uma diferença entre os grupos que não se encontra no intervalo da significância estatística.

A análise multivariada com regressão logística foi efetuada integrando as categorias que apresentavam p<0,20 na análise univariada (Quadro II). Demonstrou-se uma associação independente entre os fenótipos albuminúria/não-albuminúria com a idade, sexo e HbA1c média.

> DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Esta série, que representa um conjunto de diabéticos com DRD referenciados por difícil controlo e/ou comorbilidades com necessidade de apoio especializado,

Quadro I - Análise univariada comparativa entre os fenótipos de doença renal diabética albuminúrica ou não albuminúrica.

	DRD-NA	DRD-A	p*
% (n)	53,8 (86)	46,2 (74)	
Sexo (masculino)	40,7 (35)	52,7 (39)	39
Idade (anos)	75 ± 8	73 ± 8	0,028
IMC (kg/m ²)	30,0 ± 5,8	31,1 ± 5,7	0,250
Obesidade	50,0 (41)	57,7 (41)	0,338
Evolução de DM (anos)	18 ± 10	20 ± 10	0,262
HbA1c média (%)	8,4 (7,6-9,6)	7,7 (7,0-9,0)	0,004
Evolução de DRD (anos)	4 (2-7)	5 (3-8)	0,052
TFGe atual (mL/min/1,73m ²)	40 ± 12	37 ± 14	0,130
HTA	94,2 (81)	97,2 (72)	0,337
Dislipidemia	90,7 (78)	93,2 (69)	0,557
Retinopatia	50,0 (43)	56,8 (42)	0,393
Doença cardiovascular	64,0 (55)	52,7 (39)	0,149
IRAA	80,2 (69)	86,5 (64)	0,292

Os resultados são apresentados como percentagem (número absoluto), média ± desvio padrão ou mediana (amplitude interquartil), como adequado para cada variável. DM, Diabetes *Mellitus*; DRD, Doença Renal Diabética; DRD-A, Doença Renal Diabética Albuminúrica; DRD-NA, Doença Renal Diabética Não-Albuminúrica; HbA1c, hemoglobina glicada A1c; HTA, Hipertensão arterial; IMC, Índice de Massa Corporal; IRAA, Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona; TFGe, Taxa de Filtração Glomerular estimada; *Testes de t, Mann Whitney U, Q-quadrado ou Exato de Fisher.

Quadro II - Análise multivariada comparativa entre os fenótipos de doença renal diabética albuminúrica ou não albuminúrica.

	DRD-NA	DRD-A	p*
% (n)	53,8 (86)	46,2 (74)	
Sexo (masculino)	40,7 (35)	52,7 (39)	0,035
Idade (anos)	75 ± 8	73 ± 8	0,035
HbA1c média (%)	8,4 (7,6-9,6)	7,7 (7,0-9,0)	0,042
Evolução de DRD (anos)	4 (2-7)	5 (3-8)	0,310
TFGe atual (mL/min/1,73m ²)	40 ± 12	37 ± 14	0,161
Doença cardiovascular	64,0 (55)	52,7 (39)	0,203

Os resultados são apresentados como percentagem (número absoluto), média ± desvio padrão ou mediana (amplitude interquartil), como adequado para cada variável. DRD, Doença Renal Diabética; DRD-A, Doença Renal Diabética Albuminúrica; DRD-NA, Doença Renal Diabética Não-Albuminúrica; HbA1c, hemoglobina glicada A1c; TFGe, Taxa de Filtração Glomerular estimada; *Regressão logística

tem uma prevalência de DRD-NA (53,8%). Este valor vai de encontro ao que é relatado em estudos em populações seguidas em cuidados terciários, com prevalências que rondam os 50-60%.^(12,15,19)

Os doentes com DRD-NA eram mais idosos e sobretudo mulheres. Estes dados, consistentes com o que tem sido

descrito na caracterização da DRD-NA, ^(9,16,20) contrastam com o efeito protetor que o sexo feminino mostra no desenvolvimento de doença renal em doentes não diabéticos, com declínio da TFG significativamente mais baixo. ⁽²¹⁾ Estudos prévios sugerem uma maior relação entre DRD-NA e complicações macro vasculares enquanto que a DRD-A se associa sobretudo a complicações microvasculares. ^(9-12,15,16,22,23) Os resultados do nosso estudo são concordantes com a literatura, embora sem diferença estatisticamente significativa. O grupo de DRD-NA apresentou também valores mais elevados de HbA1c (este dado é controverso na literatura) e pode estar relacionado com uma atitude mais permissiva em relação ao controlo da HbA1c nos doentes mais idosos. Por outro lado, levanta também a questão se os valores de HbA1c mais elevados não podem estar relacionados com mais alta taxa de DCV neste grupo. A prevalência de retinopatia, embora mais baixa na DRD-NA, que está de acordo com a evidência, ⁽¹¹⁾ não apresentou diferença estatisticamente significativa.

Este estudo apresenta limitações por ser retrospectivo e dependente de registos, por vezes omissos. É importante referir também que doentes com DRD-NA são excluídos dos ensaios clínicos randomizados em nefropatia albuminúrica, pelo que o tratamento otimizado no grupo DRD-NA não está definido. ⁽⁹⁾ Estudos mais extensos e prospetivos são necessários e urgentes numa patologia prevalente e com peso tão grande na saúde pública, podendo esta evidência vir a justificar abordagens diferentes a nível de estudo, terapêutica e/ou seguimento. <

Conflito de interesses/Conflict of interests:

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesses./The authors declare that there is no conflict of interest.

Patrocínios/Sponsorships:

Não foram obtidos patrocínios para este trabalho/No sponsorship was obtained for this work.

BIBLIOGRAFIA

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94: 311-21.
- INSA. Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF – 2015): Estado de Saúde. 2016.
- OND. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. 2016.
- Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG, investigators D. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int.* 2006; 69: 2057-63.
- S.P.Nefrologia. Relatório do Gabinete de Registo da Sociedade Portuguesa de Nefrologia 2014 e 2015. 2016.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003 Jan; 63(1): 225-32.
- Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1999; 55: 1-28.
- Robles NR, Villa J, Gallego RH. Non-Proteinuric Diabetic Nephropathy. *J Clin Med* 2015; 4: 1761-73.
- Porrini E, Ruggenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, Hojs R, Abbate M, de Vries AP; ERA-EDTA diabetes working group. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 May; 3(5): 382-91.
- Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol.* 2014; 51: 905-15.
- Silva R, Meng C, Coentrão L. Diabetic Nephropathy and its two phenotypes: the proteinuric and non-proteinuric. *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension.* 2017; 31: 122-31.
- MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 195-200.
- Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int.* 2002; 61: 2165-75.
- Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2003; 289: 3273-7.
- Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Cavalot F, Cignarelli M, Lavio-la L, Morano S, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2011; 29: 1802-9.
- Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, Group US. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes.* 2006; 55: 1832-9.
- Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Aug; 20(8): 1813-21.
- Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, Jepsen C, Feldman HI, Herman WH, Shaw JE. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis.* 2018 Nov; 72(5): 653-661.

19. De Nicola L, Provenzano M, Chiodini P, Borrelli S, Russo L, Bellasi A, et al. Epidemiology of low-proteinuric chronic kidney disease in renal clinics. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0172241.
20. Afghahi H, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S, Hadimeri H, Svensson MK. Risk factors for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes- the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Apr; 26(4): 1236-43.
21. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 319-329.
22. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, Atkins RC. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care*. 2009 Aug; 32(8): 1497-502.
23. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto Y, Kobayashi M; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Apr; 24(4): 1212-9.