Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2011 mar-abr;9(2):97-100

ARTIGO ORIGINAL

Nefropatia diabética: avaliação dos fatores de risco para seu desenvolvimento*

Diabetic nephropathy: evaluation of risk factors for its development

Cláudia Maria Pereira Alves[1], Carla Santos de Lima[2], Fábio José Lima Oliveira[2]

**Recebido do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (HUPAA – UFAL). Maceió, AL.*

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A nefropatia diabética (ND) tem assumido posição de destaque como causa de doença renal terminal, tendo uma relação intrínseca com as doenças cardiovasculares. O estabelecimento e a progressão para o estágio de rim terminal pode ser acelerada por diversos fatores, como: hipertensão e hiperglicemia. Além disso, dislipidemia pode estar associada a esse quadro. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência desses fatores de risco em pacientes atendidos em ambulatório especializado de hospital universitário.
MÉTODO: Estudo retrospectivo de *coorte* observacional com a análise de 166 prontuários. A nefropatia diabética foi definida como a presença de albuminúria entre 30 e 300 mg/24h ou proteinúria de 24h > 500 mg/24h. Os demais dados foram classificados segundo a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão, Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento de Síndrome Metabólica, e Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica.
RESULTADOS: Apenas 23% apresentavam avaliação adequada para nefropatia diabética. 50% tinham albuminúria, 53% nefropatia incipiente e 47% nefropatia clínica. 63% dos pacientes apresentam níveis pressóricos elevados. LDL > 100 mg/dL em 79%, HDL < 45 mg/dL em 63%, triglicerídeos > 150 mg/dL em 63% e colesterol total > 200 mg/dL em 63%. O índice de massa corpórea evidenciou presença de sobrepeso em 32% e obesidade em 26%.
CONCLUSÃO: A maioria dos pacientes está exposta a fatores que aceleram a progressão da ND e predispõem a ocorrência de eventos cardiovasculares. Além disso, a avaliação deficiente para a ND em um centro de referência pode sugerir quadro semelhante nos demais serviços de saúde.
Descritores: Albuminúria, Diabetes, Fatores de risco cardiovasculares, Nefropatia diabética.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Diabetic nephropathy (DN) is a prominent cause of end stage kidney disease having a close relationship with cardiovascular disease. The establishment and progression to late kidney stage may be accelerated by several factors, such as hypertension and hyperglycemia. Moreover, dyslipidemia may be associated with this picture. This study aims at evaluating the prevalence of these risk factors within a population attending an outpatient clinic of a university hospital.
METHOD: A retrospective observational cohort analysis of 166 medical records. Diabetic nephropathy was defined as the presence of albuminuria between 30-300 mg/24 h or 24 h proteinúria > 500 mg/24 hours. The other data were classified according to the VI Brazilian Guidelines on Hypertension, Brazilian Guideline for Diagnosis and Treatment of Metabolic Syndrome, and Brazilian Guidelines for Chronic Kidney Disease.
RESULTS: Only 23% had adequate assessment for diabetic nephropathy. These 50% had albuminuria, 53% incipient nephropathy, and 47% clinical nephropathy. 63% of patients had high blood pressure. LDL > 100 mg/dL in 79%, HDL < 45 mg/dL in 63%, triglycerides > 150 mg/dL in 63% and total cholesterol > 200 mg/dL in 63%. Body mass index showed the presence of overweight and obesity in 32% at 26%, respectively.
CONCLUSION: Most patients are still exposed to factors that accelerate the progression of DN and predispose to cardiovascular events. Moreover, the poor assessment for ND in a reference center may suggest a similar picture in other health services.
Keywords: Albuminuria, Cardiovascular risk factors, Diabetes, Diabetic nephropathy.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma condição causada por disfunções no metabolismo de carboidratos mediado pela insulina. É definido pela constatação de níveis de glicemia de jejum maiores ou iguais a 126 mg/dL[1]. O DM é a principal causa de evolução para o estágio de doença renal terminal nos EUA representando 40%

1. Graduação em Medicina pela Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL); Residência em Nefrologia pela Universidade de São Paulo (USP); Mestrado em Ciências pela Escola Paulista de Medicina (EPM – UNIFESP); Médica Nefrologista do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes. Maceió, AL, Brasil
2. Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Maceió, AL, Brasil

Apresentado em 16 de novembro de 2010
Aceito para publicação em 04 de março de 2011

Endereço para correspondência:
Dra. Cláudia Maria Pereira Alves
Rua Abdon Arroxelas, 667/702 – Ponta Verde
57035-380 Maceió, AL.
Fones: (82) 3202-3801 / 3202-3817
E-mail: claudia.alves@live.com
carla_santosdelima@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

dos casos[2,3] com os custos para tratamento excedendo 9 bilhões de dólares anuais[4].

A nefropatia diabética (ND) é definida pelo aumento da excreção urinária de albumina na ausência de outras doenças renais, e é diagnosticada através da mensuração da albumina urinária[5]. O seu aparecimento, já implica em aumento no risco cardiovascular[6]. Nos diabéticos está associada a um risco de evolução para o óbito 100 vezes maior comparado à população não diabética e de 50 vezes se comparado a pacientes diabéticos sem nefropatia instalada[7].

São diversos os fatores de risco genéticos e não genéticos implicados no desenvolvimento e progressão da ND com especial importância dada à hipertensão arterial sistêmica, o controle glicêmico e da dislipidemia[8] estando a obesidade frequentemente associada a esses fatores[9]. A avaliação da prevalência dos fatores de risco não genéticos pode fornecer subsídios para o estabelecimento de políticas específicas para o tratamento da ND e prevenção de outros eventos cardiovasculares. Dessa forma, estudos que avaliem a importância destes fatores dentro da gênese da ND em uma população e a eficácia das medidas de controles instituídas são fundamentais para a programação de futuras ações de saúde pública e outras medidas de atenção primária.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da ND em hospital universitário do Nordeste brasileiro, além dos fatores de risco mais importantes para seu desenvolvimento dentro desta população.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), realizou-se este estudo retrospectivo de *coorte* observacional, escolhidos aleatoriamente e examinados os prontuários de 166 pacientes dentre os 217, atendidos pelo serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da UFAL, no período de fevereiro a julho de 2010. Deste grupo, foram selecionados os portadores de ND diagnosticada segundo os seguintes critérios: (1) presença de albuminúria entre 30 e 300 mg/24h, classificados como portadores de nefropatia incipiente, (2) proteinúria > 300 e < 500 mg/24 horas – macroalbuminúria e (3) presença de proteinúria superior a 500 mg/24h, portadores de nefropatia clínica. Os pacientes selecionados foram avaliados quanto ao sexo, idade, tipo de diabetes, tempo de duração e idade de diagnóstico do diabetes, depuração da creatinina, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial (PA), níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total (Col-T), LDL-colesterol (LDL-c), HDL-colesterol (HDL-c) e triglicerídeos (TGL). As variáveis foram colhidas desde o momento do diagnóstico do DM e nos pacientes que foram encaminhados já com o diagnóstico. Foram coletados todos os dados disponíveis no prontuário desde o início do seguimento no ambulatório de Endocrinologia. Os valores da PA, taxa de filtração glomerular, hemoglobina glicada e lipídios séricos foram classificados conforme a VI Diretriz de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia[10], as Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica[11] e a Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento de Síndrome Metabólica[12].

A depuração da creatinina para os pacientes portadores de ND foi calculada pela fórmula de Crockoft-Gault utilizando dados obtidos nos prontuários. Para este cálculo, foram considerados os valores de idade, creatinina e peso mais recente, observando-se o cuidado de utilizar sempre valores colhidos dentro de um mesmo período. Nos casos em que isso não foi possível, a depuração não foi calculada.

Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, portadores de outras doenças renais como: glomerulopatias que não a diabética, doença renal policística, pielonefrites agudas ou crônicas e nefrite intersticial, portadores de malformações ou anomalias do sistema genitourinário, doenças infectocontagiosas e hipertensão arterial maligna.

A análise descritiva das variáveis contínuas foi expressa com os respectivos valores: mínimos, máximos, média e desvios-padrão. As variáveis categóricas foram descritas em percentagem.

RESULTADOS

Dos 166 pacientes analisados, apenas 38 (23%) apresentavam avaliação adequada para detectar nefropatia diabética através da mensuração da microalbuminúria e proteinúria de 24 horas (Gráfico 1). Dentre os avaliados, 19 (50%) apresentavam albuminúria, sendo 10 (53%) portadores de nefropatia incipiente e nove (47%) portadores de nefropatia clínica; nenhum deles foi classificado como macroalbuminúria.

Dos pacientes com albuminúria, 11 eram do sexo feminino (58%) e 17 (89%) eram portadores de DM tipo II, com idade que variou entre 20 e 70 anos (média de 56,11 anos). A média de idade do diagnóstico de DM e o tempo médio desde o diagnóstico do diabetes eram de 42,11 e 13,84 anos respectivamente. O perfil clínico e laboratorial dos pacientes encontra-se exposto na tabela 1.

Tabela 1 – Perfil clínico e laboratorial dos pacientes com nefropatia diabética

Variáveis	Média ± DP	Maximo	Mínimo
Idade	56,11 ± 14,20	70	20
Idade de diagnóstico de DM	42,11 ± 13,23	61	9
Tempo desde o diagnóstico de DM	13,84 ± 8,11	38	2
IMC	27,38 ± 5,11	37,16	19,88
PAS	143,66 ± 18,98	181,82	104,44
PAD	86,73 ± 13,39	103,76	44,3
HBA1C	8,73 ± 1,59	12,15	6,18
Colesterol total	210,69 ± 45,29	337,66	144,33
HDL-c	42,61 ± 8,56	60,5	29,15
LDL-c	137,12 ± 40,50	255,75	80,9
Triglicerídeos	196,77 ± 121,13	571,62	51,5
Depuração da creatinina	98,15 ± 62,34	247,68	10,06

DM = diabetes *mellitus*; IMC = índice de massa corpórea; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; HBA1C = hemoglobina glicada; HDL-c = *high-density lipoprotein*; LDL-c = *low-density lipoprotein*.

A avaliação da filtração glomerular dos pacientes com ND foi realizada através da depuração da creatinina, mostrou que 7 (37%) apresentavam-se no estádio I da doença renal, 3 (16%) no estádio II, 3 (16%) em estádio III e 1 (5%) em estádio 5. Cinco (26%) pacientes não puderam ter sua depuração calculada por falta de

dados no prontuário e não foram encontrados pacientes no estádio 4 de doença renal.

A avaliação dos níveis pressóricos demonstrou que somente 5% dos pacientes apresentaram níveis de PA definidas como ótima, 3 (16%) com nível normal, 3 (16%) em níveis limítrofes, 7 (37%) em hipertensão estádio I, 4 (21%) em estádio II e 1 (5%) em estádio III.

A avaliação do controle metabólico dos pacientes revelou que 16 (83%) apresentavam níveis elevados de Hb1Ac (> 7%) (Gráfico 2), 15 (79%) com nível elevados de LDL (> 100 mg/dL), 12 (63%) apresentando níveis diminuídos HDL (< 45 mg/dL) e 12 (63%) com níveis elevados de triglicerídeos (> 150 mg/dL) e colesterol total (> 200 mg/dL). A avaliação do IMC evidenciou presença de sobrepeso em 6 (32%) dos pacientes e obesidade em 5 (26%).

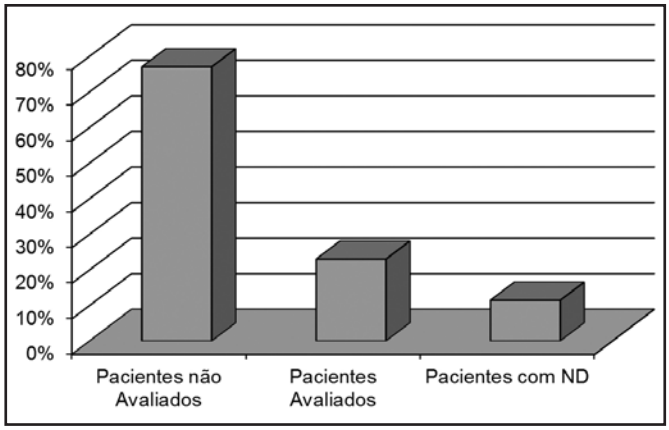

Gráfico 1 – Avaliação para nefropatia diabética em diabéticos do estudo
ND = nefropatia diabética

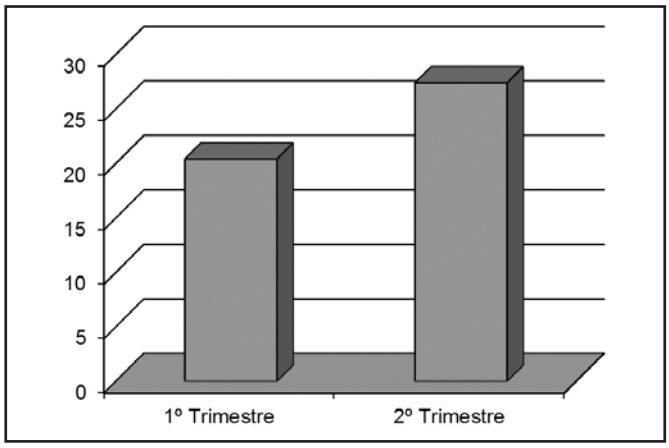

Gráfico 2 – HbA1c em pacientes portadores de nefropatia diabética

DISCUSSÃO

Recomenda-se que a albuminúria seja solicitada rotineiramente em pacientes diabéticos sendo sugerida a realização de exames de microalbuminúria cinco anos após o diagnóstico, no DM tipo I; e logo após o diagnóstico no DM tipo II; tendo os seus níveis reavaliados anualmente em ambos os casos[13]. Seus níveis encontram-se diretamente associados tanto à evolução para doença renal e sua progressão[14] quanto à maior ocorrência de eventos cardiovasculares[14,15]. Dessa forma, sua avaliação encontra-se especialmente indicada em indivíduos com DM associado a outros fatores de risco cardiovascular[14,16], semelhante a população avaliada no presente estudo. Embora de fácil determinação, observou-se que esta medida não tem sido rotineiramente utilizada para identificação de pacientes diabéticos com risco de evolução para doença renal crônica e eventos cardiovasculares[17].

Neste estudo, apenas 23% dos pacientes acompanhados tiveram a albuminúria corretamente mensurada em alguma fase de seu seguimento. Dentre os pacientes adequadamente avaliados, 19 (50%) apresentaram alterações compatíveis com algum grau de ND sendo 10 (53%) portadores de nefropatia incipiente e nove (47%) portadores de nefropatia clínicas. Esta pequena porcentagem de pacientes investigados pode ocultar da real prevalência da nefropatia diabética e expor pacientes sem diagnóstico a uma piora do quadro renal. Tomados em conjunto, esses dados podem explicar a enorme proporção de pacientes com nefropatia clínica frente à nefropatia incipiente diferente daquela relatada na literatura[18]. É possível que essa proporção aumentada provavelmente tenha ocorrido devido ao diagnóstico tardio possibilitando a evolução de boa parte dos pacientes para o quadro de nefropatia clínica. Outro fato que pode explicar esse aumento é a utilização de pacientes provenientes de um centro de referência em tratamento de diabetes o que pode ter criado um viés favorecendo a seleção de casos mais graves e aumentando a prevalência dos casos de nefropatia clínica.

Em 21% dos pacientes com alteração na excreção urinária de albumina, a taxa de filtração glomerular foi inferior a 60 mL/min/1,73 m² o que evidencia insuficiência renal crônica. Este último dado, no entanto, deve ser recebido com cautela devido à imprecisão dos valores utilizados no cálculo da depuração obtida, por várias vezes, não atualizados. Porém, pode ser recebido como uma aproximação da realidade desses pacientes sugerindo a necessidade de um acompanhamento médico mais rigoroso.

A manutenção de níveis adequados de glicemia é de extrema importância na história natural da nefropatia diabética tendo influência no aparecimento da albuminúria[19] e em menor grau na progressão do quadro renal[8]. Somando-se a isso, a manutenção de níveis glicêmicos elevados pode ser responsabilizada pelo aparecimento de lesões vasculares e consequente aumento da predisposição a eventos cardiovasculares[20], além de predispor a outras complicações tardias do DM[20]. Logo, seu controle deve ser encarado como uma das pedras fundamentais do tratamento do DM de modo a prevenir o aparecimento e controlar suas temidas complicações. A hiperglicemia crônica leva à glicação não enzimática de proteínas, provocando alterações da matriz extracelular. Além disso, o mau controle glicêmico também resulta em aumento da atividade da via dos polióis, no qual, o acúmulo de sorbitol causa lesão celular[7]. Em ambos os casos, ocorre em longo prazo, prejuízo da função renal e aparecimento de albuminúria. Na presente amostra, 84% dos pacientes apresentavam níveis de HbA1c acima de 7%. Esse achado demonstra que, apesar das terapias hipoglicemiantes instituídas, a esmagadora maioria dos pacientes atendidos não apresenta um controle glicêmico adequado possibilitando a evolução do quadro de nefropatia diabética ou a ocorrência de outros eventos cardiovasculares.

Fato semelhante ocorre ao observar o controle pressórico desses

pacientes. 63% dos pacientes nefropatas apresentaram níveis pressóricos elevados incompatíveis com os parâmetros estabelecidos pela VI Diretriz de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia[10] que preconiza para o paciente diabético, independente da presença de alterações na albuminúria, valor abaixo de 130 mmHg para a pressão sistólica e 80 mmHg para a pressão diastólica. É necessário ressaltar que este é um fato preocupante visto que a hipertensão é tanto um fator de risco para o desenvolvimento da nefropatia diabética, como para a sua progressão[8]. Esses níveis de controle são semelhantes aos encontrados em outros estudos[21-24].

A ocorrência concomitante de dislipidemia, comum em pacientes com DM, também contribui para aumentar os já elevados riscos de eventos cardiovasculares nos pacientes com ND principalmente em pacientes com doença renal crônica estabelecida. Nesta população as doenças cardiovasculares transformam-se na principal causa de mortalidade. Desta forma, o controle lipídico deve ser tido como uma meta em pacientes com doença renal estabelecida[25]. No grupo investigado, foi constatado um pobre controle lipídico com a maioria dos pacientes apresentando dislipidemia. Nesta condição ocorre um incremento ao risco cardiovascular já existente devido a ND.

CONCLUSÃO

O presente estudo foi realizado dentro de uma instituição de atenção terciária, referência em atenção ao paciente diabético. Esse fato pode indicar um viés de seleção devido à maior especialização do centro utilizado. Apesar disso, os dados demonstram que a maioria dos pacientes ainda está exposta a fatores de risco que aceleram a progressão da ND e predispõe a ocorrência de outros eventos cardiovasculares. Além disso, a avaliação deficiente para a ND dentro de um centro de referência pode sugerir quadro semelhante nos demais cenários da rede de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. Diabetologia 2003;46(1):3-19.
2. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, et al. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions, Am J Kidney Dis 1999;34(5):795–808.
3. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 2005;28(1):164-76.
4. Control CoD. National Diabetes Fact Sheet; 2005.
5. Gross JL, Nehme M. Detection and treatment of chronic complications of diabetes mellitus: Consensus of the Brazilian Diabetes Society and the Brazilian Ophthalmology Council. Rev Assoc Med Bras 1999;45(3):279-84.
6. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 2002;39(3):445-59.
7. Faria JBL. Atualização em fisiologia e fisiopatologia: patogênese da nefropatia diabética. J Bras Nefrol 2001;23(2):121-9.
8. Murussi M, Coester A, Gross JL, et al. Nefropatia diabética no diabete melito tipo 2: fatores de risco e prevenção. Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47(3):207-19.
9. Souza LJ, Gicovate Neto C, Chalita FEB, et al. Prevalência de obesidade e fatores de risco cardiovascular em Campos, Rio de Janeiro. Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47(6):669-76.
10. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010;95(1 Suppl 1):1-51.
11. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. Jornal Brasileiro de Nefrologia Volume XXVI - Número 3 - Suplemento 1 - Agosto 2004.
12. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 84, Suplemento I, Abril 2005.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Position Statement; 2010.
14. Nobakhthaghighi N, Kamgar M, Bekheirnia MR, et al. Relationship between urinary albumin excretion and left ventricular mass with mortality in patients with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1(6):1187-90.
15. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as a predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. Br Med J 1987;294(6588):1651-4.
16. Yip J, Mattock MB, Morocutti A, et al. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. Lancet 1993;342(8876):883-7.
17. Zanella MT. Microalbumnúria: fator de risco cardiovascular e renal subestimado na prática clínica. Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50(2):313-21.
18. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, et al. Prevalence of micro and macroangiopatic chronic complication and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. Rev Assoc Med Bras 2004;50(3):263-7.
19. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. N Engl J Med 2000;342(6):381-9.
20. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329(14):977-86.
21. Boero R, Prodi E, Elia F, et al. How well are hypertension and albuminuria treated in type II diabetic patients? J Hum Hypertens 2003;17(6):413-8.
22. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
23. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control. Arch Intern Med 2006;166(17):1884-91.
24. Duru OK, Li S, Jurkovitz C, et al. Race and sex differences in hypertension control in CKD: Results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Am J Kidney Dis 2008;51(2):192-8.
25. Molitch ME. Management of dyslipidemias in patients with diabetes and chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1(5):1090-9.