

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de
Pediatría no contexto do 18º Congresso Nacional
de Pediatría, para seu uso pessoal, tal como
submetido pelo autor

© 2017 pelo autor



Rim e Diabetes

BRÍGIDA ROBALO

Unidade de Endocrinologia
Departamento de Pediatria do HSM, EPE



18º Congresso Nacional de Pediatria
26 de Outubro de 2017



Diabetes



Portugal (2015)

20-79A DM - 13,3%

0-19A DM1- 0,16%

12% despesa saúde

1%PIB

Fonte: International Diabetes Federation, 7 IDF Diabetes Atlas, 2015
Global Report on Diabetes WHO, 2016
Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, DGS, 2016

Diabetes

DIABETES



INSULINA - Défice/ Resistência ação/ Ambos



HÍPERGLICÉMIA CRÔNICA

Diabetes *mellitus*
tipo 1

Diabetes *mellitus*
tipo 2

Outros tipos de
Diabetes

Diabetes
gestacional



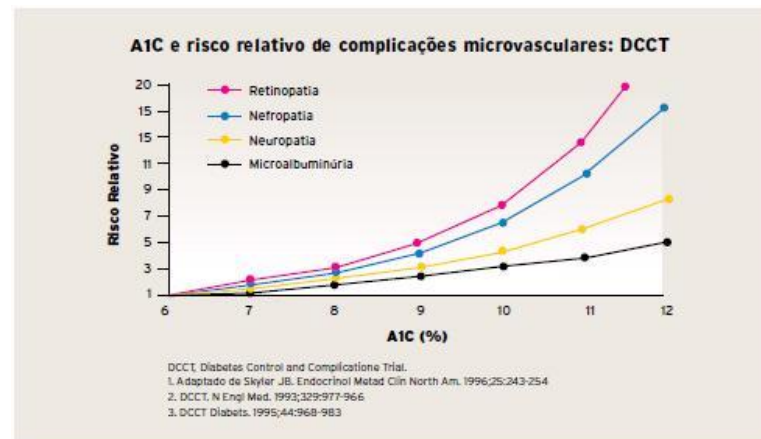
Bom controlo metabólico
Prevenção de complicações (agudas e crónicas)

Diabetes – Complicações Crônicas

Estudo DCCT/EDIC

Estudo DCCT, multicêntrico, prospectivo, controlado e randomizado

- 1441 pacientes com DM1 (195 adolescentes)
- 2 grupos de tratamento:
 - Insulinoterapia convencional – HbA1c – 9,8%
 - Insulinoterapia intensiva – **HbA1c – 8,1%**
- Terapêutica **insulinoterapia intensiva** → melhoria controlo metabólico → **redução complicações microvasculares**
- No grupo adolescentes:
 - ↓ Risco retinopatia – 53%
 - ↓ **Risco de microalbuminúria – 54%**
 - ↓ Risco de neuropatia -60%



The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986

Diabetes – Complicações Crônicas

Estudo DCCT/EDIC

Estudo EDIC, longitudinal

- ▣ Todos pacientes com insulinoterapia intensiva
- ▣ O efeito da insulinoterapia intensiva e a melhoria do controlo metabólico, prolonga-se no tempo → Memória metabólica
- ▣ Efeito da **insulinoterapia intensiva** na **diminuição das complicações macrovasculares -50%**
- ▣ No grupo adolescentes previamente em esquema intensivo:
 - ↓ Risco retinopatia – 74%
 - ↓ **Risco de albuminuria – 85%**

Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353: 2643-2653.

Diabetes – Complicações Crônicas

As complicações vasculares clinicamente evidentes, são raras na infância e adolescência, no entanto, nesta fase já existem alterações estruturais e funcionais

Rastrear, identificar e tratar precocemente!

↑ Diabetes mellitus (DM2) → ↑ complicações crônicas

Diabetes – Complicações Microvasculares

Complicações Microvasculares

Nefropatia Diabética → HTA, DRC

Retinopatia Diabética

Neuropatia Diabética

Factores de Risco

Duração prolongada da doença

Idade de início e puberdade

HTA

Tabagismo

Dislipidémia

IMC

História Familiar

Sedentarismo

Diabetes e Rim - Nefropatia Diabética

Nefropatia Diabética (ND) ou Doença Renal Crónica associada à Diabetes

aumento da excreção urinária de albumina – albuminúria, diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) ou presença de outras manifestações de doença renal não atribuíveis a outra causa além da diabetes.

- ❑ **20-40% diabéticos** (10-20% em alguns centros)
- ❑ ND é a principal causa de DRC terminal no adulto e factor de risco para DCV; principal causa de morbilidade e mortalidade DM1 adulto
- ❑ **≥ 10 anos de doença**

Em pacientes com DM1 pode surgir > 5 anos de doença e na DM2 na altura diagnóstico

Em pacientes com DM1, suscetíveis, pode surgir lesão renal pouco tempo após o diagnóstico com agravamento da altura da puberdade.

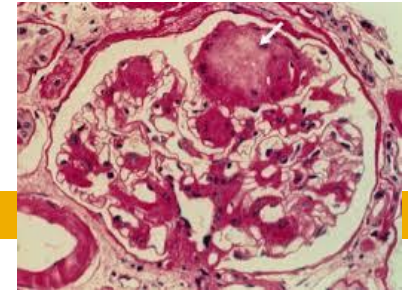
Na DM1 associa-se com Retinopatia Diabética

ADA 2017, Diabetes Care Vol 40, Supplement1, Jan 2017

Diabetic nephropathy in children and adolescents, Pediatric Nephrology 2008, Vol 23, 507-525

ISPAD Clinical Practice Concensus Guidelines 2014, Pediatric Diabetes 2014: 15(Suppl.20):257-269

Nefropatia Diabética



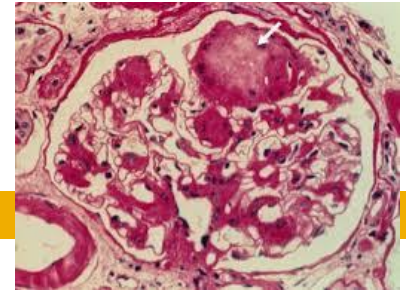
Microalbuminúria (MA) - primeiro sinal clínico na ND

- **Relação albumina/creatinina: > 30-300mg/g Cr** (amostra U ocasional) ADA, 2017
- **Taxa de excreção de albumina:** 30-300 mg/24h (amostra ou urina 24h) ou 20-200 mcg/min (urina colhida noite)
- **Concentração albumina:** 30-300mg/L (1ª urina manhã, amostra)

ALBUMINÚRIA	Urina ocasional (µg/mg creatinina)	Urina minutada (µg/min)	Urina de 24 h (mg/24h)
Normal	< 30	< 20	< 30
Microalbuminúria	30 - 299	20-199	30-299
Macroalbuminúria	≥ 300	≥ 200	≥ 300

Excluir outras causas de MA: Febre, infecções urinárias ou ginecológicas, menstruação, exercício físico nas 24h, HTA, mau controlo glicémico, terapêutica IECAs,...

Nefropatia Diabética



Microalbuminúria persistente: MA presente em pelo menos 2 de 3 avaliações, colhidas num período de 3-6 meses

Dois níveis de **albuminúria persistente** de 30-299mg/24h e $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$

A MA persistente aumenta o risco de progressão para doença renal crónica terminal e está associada ao aumento do risco cardiovascular

Nefropatia Diabética - evolução

ASSINTOMÁTICO

Hiperfiltração Renal ($\uparrow$ rim e $\uparrow$ TFG)

MA intermitente (regride com bom controlo metabólico)

Sem lesão renal

Diabetic nephropathy in children and adolescents, Pediatric Nephrology 2008, Vol 23, 507-525

EVOLUÇÃO ND na DM1

Estreitamento da membrana basal do glomérulo e expansão do mesângio

MA intermitente (períodos de mau controlo metabólico e exercício)

2 – 5 anos $\rightarrow$ manutenção ou progressão

MA persistente – 1º sinal de ND

TFG normal ou $\uparrow$

Ligeiro aumento TA (3 mmHg/ano) – TA normal

7 - 10 anos após diagnóstico (20-40% doentes)

MA persistente ($>0,5\text{g}/24\text{h}$)

$\downarrow$ TFG

$\uparrow$ TA (3 mmHg/ano)

20-25 anos após diagnóstico (10-20% doentes)

Outras complicações microvasculares

Terapêutica pode atrasar progressão

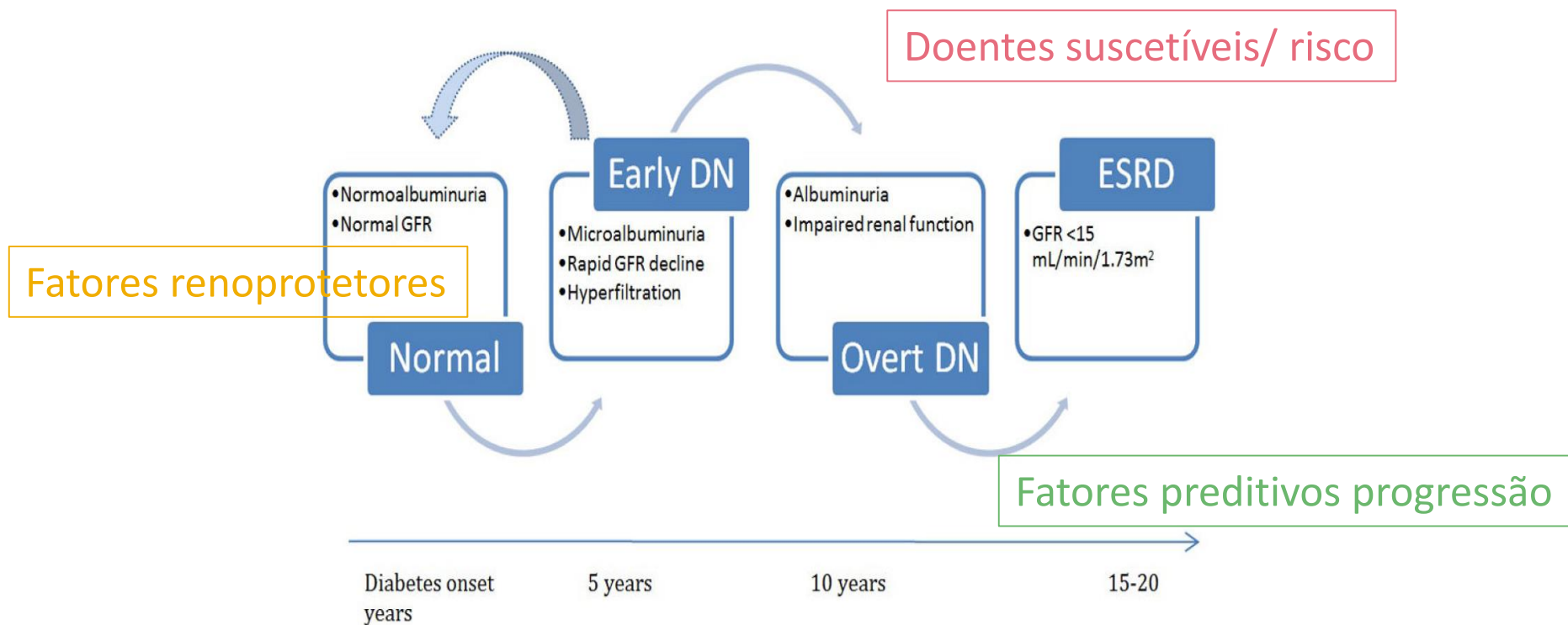
Doença Renal Crónica Terminal

Nefropatia Diabética – evolução

Na Diabetes *mellitus* tipo 2?

- Evolução da ND na DM2 idêntica à DM1?
- Presença de outros fatores de risco ND, MA presente no diagnóstico
- Jovens com DM2, tem uma > % de MA quando comparados com jovens com DM1 (28% vs 6%) com menos anos de doença

Nefropatia Diabética – evolução



Early Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes – New Insights, Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014; 21(4): 279-286

Nefropatia Diabética – evolução

Fatores Risco início/progressão ND

- Controlo glicémico
- Duração doença e puberdade
- HTA
- Tabagismo
- Dislipidémia, BMI
- Hereditariedade, história familiar complicações da diabetes

Nefropatia Diabética - rastreio

Rastreio

- **ISPAD 2014:** >10A (ou antes se início da puberdade) e 2-5 anos de doença, (MA, anualmente)
- **ADA 2017:** ≥ 5 anos de doença na DM1
no diagnóstico na DM2 e/ou se HTA (MA, TFG anualmente)

Relação albumina/creatinina em amostra urina, urina 24h

Confirmar em 2 de 3 determinações, 3-6 meses

Excluir outras causas de proteinúria: febre, infecção, mau controlo glicémico, exercício físico, doença renal, menstruação

Nefropatia Diabética - rastreio

Rastreio

- Avaliar TFG no diagnóstico e de acordo com evolução clínica

Cálculo TFG:

https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorPedRelação

Quadro III. Estádios da Doença Renal Crônica

ESTÁDIO	Características	TFG (ml/min por 1,73 m ²)
1	Lesão renal c/ TFG normal ou aumentada	≥ 90
2	Lesão renal c/ TFG ligeiramente diminuída	60 - 89
3	Lesão renal c/ TFG moderadamente diminuída	30 - 59
4	Lesão renal c/ TFG gravemente diminuída	15 - 29
5	Insuficiência Renal Crônica Terminal (IRCT)	< 15 ou diálise ou transplante renal

 National Kidney Foundation®

Home Prevention Kidney Disease Patients Organ Donor Transplants

Home »

PEDIATRIC GFR CALCULATOR

Serum Creatinine: mg/dL

Serum Cystatin C: mg/L

Height: ☒ cm ☐ meters

BUN: mg/dL

Gender: ☒ Male ☐ Female

CALCULATE

Results*

Creatinine-based "Bedside Schwartz" equation (2009)

Cystatin C-based equation (2012)

Creatinine-Cystatin C-based CKiD equation (2012)

*mL/min/1.73 m²

ADA 2017, Diabetes Care Vol 40, Supplement 1, Jan 2017

ISPAD Clinical Practice Concensus Guidelines 2014, Pediatric Diabetes 2014; 15(Suppl.20):257-269

Nefropatia Diabética - tratamento

Prevenção e Tratamento

Implementar medidas **não farmacológicas** e **farmacológicas** e reavaliar!

- **Otimizar controle glicêmico**
 - ✓ Esquemas de insulinoterapia intensiva, melhorar HbA1c
 - ✓ Fármacos hipoglicemiantes com ação no rim (adultos/crianças?)
- **Controlar HTA** (reduz risco de progressão DRC e risco CV)
 - ✓ TA < P90 sexo, idade, altura ou < 130/80 mmHg se >16ª
 - ✓ Se DRC < P50-75 sexo, idade e altura
 - ✓ Terapêutica: IECAS ou ARAs
- **Dieta** equilibrada, redução sal e ingestão proteica < 0,8g/Kg/dia
- Melhoria **perfil lipídico, cessação tabágica, estilo de vida saudável**

Nefropatia Diabética -tratamento

Tratamento

Quando iniciar terapêutica farmacológica?

- Se MA persistente RAC < 30 mg/g e não progressão
- Se HTA TA < P90 sexo, idade, altura ou < 130/80 mmHg se >16 anos
TA < P 50 ou 75 sexo, idade, altura (se DRC sem ou com proteinúria)

Que fármacos utilizar?

- **IECA ou ARA**

↓progressão da DRC e risco cardiovascular

Associação IECA e ARA não está recomendada

Efeitos secundários e teratogenicidade

ADA 2017, Diabetes Care Vol 40, Supplement1, Jan 2017

ISPAD Clinical Practice Concensus Guidelines 2014, Pediatric Diabetes2014: 15(Suppl.20):257-269

Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes, N Engl J Med, 361:40-51.

KDOQI Diabetes Guideline: 2012 Update, Am J Kidney Dis. 2012;60(5):850-886

Não devem ser utilizados na prevenção primária da DRC (sem MA, sem HTA, com TFG normal)

Nefropatia Diabética e HTA



- Prevalência de HTA é maior nos diabéticos
- Factor de risco para desenvolvimento de DCV e complicações microvasculares (nefropatia e retinopatia)
- Controlo da HTA reduz a morbilidade e mortalidade por DCV
- **Recomendações:**
 - Avaliar TA/ consulta (pelo menos anualmente)
 - Confirmar em 3 ocasiões; se dúvida – MAPA
 - **Tratamento:**
 - **Se TA normal-alta:** alterar estilo vida (controlo peso, aumentar exercício físico, alterar dieta), reavaliar 3-6 meses
 - **Se HTA ou TA normal-alta sem melhoria → IECA ou ARA** **OBJ:** TA < P90, sexo, idade, altura

Atenção: potencial efeito teratogénico de IECA e ARA

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014, Pediatric Diabetes 2014; 15(Suppl.20):257-269

ADA Standards of medical care in diabetes 2016. Diabetes Care 2016; 39 (Supp.1):S86-S93

2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. Journal of Hypertension 2016; 34

Nefropatia Diabética -tratamento

❑ Tratamento:

Referenciação Nefrologista:

- Evolução não prevista
- Complicações DRC
- Necessidade de técnica de substituição renal

Nefropatia Diabética

Áreas de investigação

- Métodos de avaliação TFG
 - Marcadores precoces de lesão renal
(Técnicas proteómicas, outros marcadores urinários)
 - Estratégias renoprotetoras
(Sensibilidade insulina, níveis ácido úrico,...)
 - Fármacos
(Inibidores SGLT2, agonistas recetor GLP1, antagonistas recetor AV, metformina)
- Estratégias terapêuticas individualizadas

Comentários



- A prevalência da Diabetes e da Nefropatia Diabética continuam a aumentar com grande impacto na saúde e economia mundial
- O bom controlo metabólico diminui o risco de complicações crónicas em geral e da ND em particular
- O desenvolvimento de estratégias de rastreio, particularmente da MA e TA, o diagnóstico e o tratamento precoce, podem diminuir a incidência e progressão da doença renal relacionada com a diabetes.



dia mundial do diabetes

14 de Novembro

Diabetes – Complicações vasculares

	Rastreio	Método	Factores Risco	Intervenção
Retinopatia	≥ 10A ou antes se puberdade, 2-5A doença Anual	Foto-fundoscopia Exame fundo ocular sob midríase	Hiperglicémia HTA Dislipidémia IMC	Controlo glicémico Laser
Nefropatia	≥ 10A ou antes se puberdade, 2-5A doença Anual	ACR na 1ª urina manha, AER numa amostra urina	HTA Dislipidémia Tabagismo	Controlo glicémico Controlo TA IECA ou ARA
Neuropatia	? ≥ 10A	História clínica e exame físico	Hiperglicémia IMC	Controlo glicémico Cuidados com pés
Doença Macrovascular	≥ 10A	Avaliar perfil lipídico anual TA, anual	Hiperglicémia HTA Dislipidémia IMC Tabagismo	Controlo glicémico Controlo TA (IECA ou ARA) Estatinas

ACR- relação albumina-creatinina, AER- taxa de excreção de albumina, TA- tensão arterial, HTA- hipertensão arterial, IMC- índice massa corporal, IECA- inibidor da enzima de conversão da angiotensina, ARA- antagonista receptor da angiotensina