

IDAA1C como fator preditor para nefropatia diabética em pacientes com diabetes mellitus tipo 1

IDAA1C as a predictor of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus

Alessandra Lima Veras de Menezes Cavalcante Girão^{1,2}. Marina Baldasso³. Luciana Felipe Férrer Aragão^{1,2}. Annelise Barreto de Carvalho^{1,2}. Jaquellyne Gurgel Penaforte Saboia¹. Mayara Teixeira Alexandrino Sales^{1,2}. Milena Silva Sousa^{1,2}.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Universidade de Fortaleza (Unifor), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Objetivos: Comparar função residual de célula beta pancreática através do cálculo do IDAA1C (dose de insulina ajustada para HbA1C) entre pacientes pediátricos com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) que desenvolveram nefropatia diabética e aqueles sem complicações microvasculares. **Metodologia:** Estudo retrospectivo descritivo realizado através da análise de prontuários de pacientes DM1 acompanhados no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Os dados coletados foram: sexo, idade, dados antropométricos, estágio puberal, tempo de doença, tipo de insulina, dose diária de insulina, dosagem de microalbuminúria e níveis de HbA1C. **Resultados:** A mediana de duração do diabetes em anos até o diagnóstico de nefropatia foi 3.2 anos. No ano anterior ao diagnóstico de nefropatia, 15,4% dos pacientes nefropatas ainda possuíam reserva pancreática (IDAA1C \leq 9), resultado estatisticamente similar ao grupo controle (20,5%). **Conclusões:** O IDAA1C no ano anterior ao diagnóstico de nefropatia foi similar em ambos os grupos. Nesta coorte a duração do diabetes até o desenvolvimento de nefropatia foi inferior à relatada na literatura.

Palavras-chave: Diabetes mellitus Tipo 1. Complicações do diabetes. Nefropatias.

ABSTRACT

Objective: Comparison of residual pancreatic beta cell function by calculating IDAA1C (Insulin-dose adjusted HbA1C) between pediatric patients with type 1 diabetes mellitus (T1D) who developed diabetic nephropathy and those without microvascular complications. **Methods:** Descriptive, retrospective study carried out through the analysis of medical records of T1D patients followed at the division of Pediatric Endocrinology at the Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). The data collected were: sex, age, anthropometric data, pubertal stage, disease duration, type of insulin, daily insulin dose, microalbuminuria dosage and HbA1C levels. **Results:** The median duration of diabetes in years until nephropathy diagnosis was 3.2 years. In the year prior the nephropathy diagnosis, 15.4% of patients with nephropathy still had pancreatic reserve (IDAA1C \leq 9), a result statistically similar to the control group (20.5%). **Conclusions:** The IDAA1C in the year prior the nephropathy diagnosis was similar in both groups. In this cohort, the duration of diabetes until the development of nephropathy was shorter than that reported in the literature.

Keywords: Diabetes mellitus, type 1. Diabetes complications. Kidney diseases.

Autor correspondente: Alessandra Lima Veras de Menezes Cavalcante Girão, Rua Coronel Nunes de Melo, 1142, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60416-000. Telefone: +55 85 98618-8981. E-mail: ale_veras40@hotmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 29 Jun 2021; Revisado em: 08 Out 2021; Aceito em: 16 Dez 2021.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada pelo ataque de linfócitos reativos contra células beta pancreáticas, acarretando diabetes sintomático e dependência de insulina por toda a vida.¹ Aproximadamente 20 a 80% dos pacientes apresentam algum grau de regeneração das células beta após o diagnóstico de DM1 e início da insulinoterapia, período conhecido como fase de remissão parcial.¹

O estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demonstrou associação entre maiores níveis de peptídeo C e menor incidência de complicações microvasculares, incluindo nefropatia diabética, neuropatia e oftalmopatia.²

O padrão-ouro na avaliação residual da função de célula beta é a dosagem dos níveis de peptídeo C estimulado (PCE) após a ingestão de carboidratos específicos ou injeção de glucagon, porém, tal exame é de difícil acesso. Outra forma de definir a fase de remissão parcial seria a dose total diária de insulina (DTDI) menor ou igual a 0.5 unidades por quilograma ao dia associada a uma hemoglobina glicada (HbA1C) inferior a 7%.³

O grupo de estudo Hvidoere estabeleceu uma nova definição de remissão parcial no DM1 combinando a HbA1C e a DTDI para formar a “dose de insulina ajustada para HbA1C” ou IDAA1C. O cálculo do IDAA1C é $[HbA1C + 4 \times DTDI \text{ (unidades por quilograma ao dia)}]$. Valores de IDAA1C ≤ 9 são compatíveis com a fase de remissão parcial, correspondendo a um nível previsto de 300 pmol/L para o peptídeo C estimulado. Nagl et al, evidenciou que o IDAA1C se mostrou melhor que outras definições de remissão parcial em estimar função residual de célula beta.³

A nefropatia diabética é a principal causa de doença renal crônica em pacientes que ingressam em programas de diálise e está associada à aumento de mortalidade. O rastreamento de nefropatia está indicado nos portadores de DM1 a partir de 5 anos de doença e naqueles que se encontram em puberdade ou com DM1 persistentemente descontrolado. O rastreamento deve ser realizado anualmente com dosagem de albuminúria através da relação albumina-creatinina (amostra isolada de urina), dosagem de albuminúria em urina de 24 horas ou dosagem de concentração de albumina. Se o paciente apresentar um exame inicial alterado, este deve ser repetido em duas outras ocasiões com intervalo de três a seis meses. O diagnóstico de nefropatia diabética é realizado na presença de dois exames alterados.⁴

O objetivo geral deste estudo é comparar a progressão do IDAA1C entre pacientes com nefropatia diabética e pacientes com DM1 sem complicações microvasculares acompanhados no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Walter Cantídio.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo descritivo realizado através da análise de prontuários de pacientes DM1 acompanhados no ambulatório

de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). A análise de prontuários foi iniciada após aprovação do estudo no Comitê de Ética em pesquisa do HUWC com número CAAE: 33462520.5.0000.5045.

Os dados foram coletados através da revisão de prontuários de 153 crianças de 8 a 18 anos acompanhadas por DM1 no período de 2010 a 2019 no ambulatório de endocrinologia pediátrica do HUWC. Desses pacientes, 13 fecharam critérios para nefropatia diabética. Do grupo de 140 pacientes controles, após pareamento com grupo dos nefropatas por gênero, idade do diagnóstico de DM1 e duração do diabetes, foram extraídos 39 pacientes. Os dados coletados foram: sexo, idade, peso, estatura, índice de massa corpórea (IMC), tempo de doença, tipo de insulina, dose total diária de insulina, dosagem de microalbuminúria e níveis de HbA1C. Todos os indivíduos da pesquisa necessitavam ter dosagem de HbA1C e de microalbuminúria. Foram excluídas do estudo crianças e adolescentes com comorbidades associadas ou que possuíam dados incompletos. O diagnóstico de nefropatia diabética foi realizado na presença de dois exames alterados.

O peso, a estatura e o IMC registrados no prontuário foram analisados através dos programas Anthro® e Anthro Plus® da Organização Mundial de Saúde (OMS) para cálculo dos respectivos desvios-padrão.

Todos os pacientes analisados no estudo (nefropatas e controles) eram púberes. Uma limitação do presente estudo é a ausência das variáveis necessárias para o cálculo da taxa de filtração glomerular de todos os pacientes nos dois momentos de avaliação clínica.

Todos os dados foram registrados em uma planilha Redcap® objetivando facilitar o acesso aos dados clínicos e laboratoriais dos pacientes avaliados e posteriormente submetidas a análise estatística no programa JAMOVI v1.6.8.

As variáveis numéricas foram expostas em mediana, percentil 25 e percentil 75, já as variáveis categóricas em frequência e porcentagem. Na comparação dessas variáveis, foram utilizados o teste de Mann-Whitney, o teste Quiquadrado de Pearson e teste exato de Fisher. Adotou-se nesse estudo um nível de significância 5%.

RESULTADOS

Entre os 13 pacientes com diagnóstico de nefropatia diabética, 69,2% eram do sexo masculino. No grupo dos nefropatas, a mediana da idade do diagnóstico de DM1 foi 11.4 anos e o tempo entre o diagnóstico de diabetes e o de nefropatia foi de 3.2 anos. Já no grupo controle, a mediana da idade do diagnóstico de DM1 foi 10 anos e a mediana de duração da doença foi 4.8 anos (Tabela 1).

No momento do diagnóstico de nefropatia diabética (Avaliação 1), 15,4% dos pacientes em ambos os grupos ainda possuíam reserva pancreática segundo a avaliação do IDAA1C ≤ 9

($p > 0.99$). Não houve diferença estatisticamente significativa em ambos os grupos quanto à dose diária de insulina, mediana de HbA1C, IDAA1C e perfil de insulinas utilizadas (Tabela 2).

Na avaliação clínica no ano anterior ao diagnóstico de nefropatia diabética (Avaliação 2), 20.5% dos pacientes do

grupo controle apresentavam IDAA1C ≤ 9 , enquanto 15.4% dos pacientes no grupo dos nefropatas ainda possuíam reserva pancreática ($p > 0.99$). Não houve diferença estatisticamente significativa em ambos os grupos quanto à dose diária de insulina, mediana de HbA1C, IDAA1C e perfil de insulinas utilizadas (Tabela 3).

Tabela 1. Distribuição do gênero, idade do diagnóstico de DM1 e duração do diabetes no grupo dos nefropatas e grupo controle.

Variável	Grupo dos nefropatas N:13	Grupo controle N:39	p-Value
Sexo			>0.99
Feminino	4 (30,8%)	12 (30,8%)	
Masculino	9 (69,2%)	27 (69,2)	
Idade do diagnóstico, anos			
Mediana (p 25-75%)	11.4 (9,8-13,1)	10 (7,9-12,2)	0.21
Duração do diabetes, anos			
Mediana (p 25-75%)	3.2 (2,1-5,9)	4.8 (3,4-6,6)	0.14

Tabela 2. Uso de insulina, controle glicêmico, IDAA1C no grupo dos nefropatas e controle (Avaliação 1).

Características dos pacientes	Grupo dos nefropatas	Grupo controle	p-Value
Dose de insulina (UI/kg)			
Mediana (p25-75)	1.1 (0.8-1.3)	0.9 (0.7-1.1)	0.26
HbA1C			
Mediana (p25-75)	8.1 (7.8-12.8)	8.5 (7.2-9.7)	0.51
IDAA1C			
Mediana (p25-75)	11.9 (10.9-17.2)	12.4 (10.1-14.4)	0.42
IDAA1C ≤ 9 , n (%)	2 (15,4%)	6 (15,4%)	>0.99
NPH/regular, n (%)	2 (15,4%)	16 (41%)	0.17
Análogos, n (%)	11 (84,6%)	23 (59%)	0.17

Tabela 3. Uso de insulina, controle glicêmico, IDAA1C no grupo dos nefropatas e controle (Avaliação 2).

Características dos pacientes	Grupo dos nefropatas	Grupo controle	p-Value
Dose de insulina (UI/kg)			
Mediana (p25-75)	1 (0.6-1.2)	0.8 (0.5-1)	0.25
HbA1C			
Mediana (p25-75)	8.3 (7.5-10.2)	8.5 (7.1-9.6)	0.62
IDAA1C			
Mediana (p25-75)	11.2 (10.5-14.2)	12.2 (9.5-13.6)	0.63
IDAA1C ≤ 9 , n (%)	2(15.4%)	8(20.5%)	>0.99
NPH/regular, n (%)	4 (30.8%)	18 (46.2%)	0.33
Análogos, n (%)	9 (69.2%)	21 (53.8%)	0.33

DISCUSSÃO

Nesta coorte, evidenciamos a presença de 13 pacientes com nefropatia diabética, sendo 69,2% destes do sexo masculino. Hovind et al, acompanhou uma coorte de 286 pacientes com mediana de duração do DM1 de 18 anos, sendo evidenciado que o sexo masculino possuía maior risco relativo para desenvolvimento de nefropatia em comparação ao sexo feminino (risco relativo, 2,41; IC: 95%, 1.43-4.06).⁵ Raile et al, em uma coorte germânica de pacientes com DM1 mostrou que o sexo masculino se associou ao desenvolvimento de macroalbuminúria.⁶

A presença de microalbuminúria ocorre em média após 5 à 15 anos de diabetes.⁷ O estudo SEARCH que avaliou 1746 pacientes com DM1 evidenciou o surgimento de nefropatia com 7.9 anos de doença. No estudo T1D *Exchange Clinic Network* que englobou 7549 pacientes DM1, a presença de microalbuminúria ocorreu em média após 6.5 +- 7 anos de doença.⁸

Na presente coorte, a mediana de duração do diabetes até o diagnóstico de nefropatia foi 3.2 anos, que é um intervalo de tempo inferior ao que a maioria dos estudos reportam. Papadopoulou-Marketou et al, relatou que um número significativo de pacientes jovens com DM1 nos últimos anos têm apresentado microalbuminúria persistente já nos dois primeiros anos de doença. Cho et al, analisando uma coorte de 729 pacientes com DM1, com faixa etária de 11 a 17 anos, evidenciou a presença de microalbuminúria entre 2 a 5 anos de diabetes, intervalo de tempo que foi similar ao encontrado no nosso estudo.⁸

Na literatura, a prevalência de complicações microvasculares em pacientes com DM1 varia amplamente. É sabido que o controle glicêmico estrito, especialmente em pacientes com diagnóstico recente de diabetes, e manutenção de níveis elevados de peptídeo C estão relacionados à uma menor incidência de complicações microvasculares. O IDAA1C tem se mostrado um bom preditor dos níveis de peptídeo C estimulado, com correlação inversa forte entre níveis de peptídeo C e IDAA1C.⁹

Na presente coorte, no ano anterior ao diagnóstico de nefropatia diabética, a presença de reserva pancreática (IDAA1C ≤ 9) foi similar em ambos os grupos.

Nos dois momentos de avaliação clínica deste estudo, não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre

o grupo controle e grupo dos nefropatas quanto à mediana de IDAA1C, HbA1C, dose total diária de insulina e perfil de insulinas utilizadas.

O presente artigo reforça a utilização do IDAA1C como ferramenta de fácil aplicação na prática clínica diária para estimar função residual de células beta em pacientes com DM1. É sabido que pacientes que não apresentam manutenção de níveis elevados de peptídeo C (IDAA1C > 9) na história natural da doença possuem maior incidência de complicações microvasculares, incluindo a nefropatia.² Tendo em vista que a nefropatia diabética é a principal causa de insuficiência renal com necessidade de terapia de substituição renal no mundo e uma das principais causas de mortalidade nestes pacientes,⁴ o IDAA1C se configura como um dado clínico importante na identificação de pacientes que possuem maior risco de desenvolver esta complicação.

Papadopoulou-Marketou et al em seu artigo de revisão reportou que pacientes diferentes com similar duração do diabetes e controle glicêmico igualmente ruim podem diferir marcadamente em relação à suscetibilidade ao surgimento de complicações microvasculares. Parece existir um papel importante dos fatores genéticos na patogênese das lesões microvasculares.⁷

Na presente coorte, evidenciamos uma mediana de 3.2 anos de duração do diabetes até o desenvolvimento de nefropatia, que é um intervalo de tempo inferior ao que a maioria dos estudos reportam. Tal fato reforça a necessidade de novos estudos, idealmente com desenho prospectivo e multicêntricos, englobando um número significativo de participantes para que possamos ter um melhor entendimento das complicações crônicas no diabetes mellitus tipo 1.

CONCLUSÃO

O IDAA1C é uma ferramenta de fácil utilização na prática clínica em estimar função residual de célula beta pancreática no DM1. Nesta coorte, o IDAA1C no ano anterior ao diagnóstico de nefropatia foi similar em ambos os grupos. A duração do diabetes até o desenvolvimento de nefropatia foi inferior à reportada pela maioria dos estudos da literatura.

As limitações do presente estudo foram o número pequeno de participantes e desenho retrospectivo do mesmo.

REFERÊNCIAS

1. Niedzwicki P, Pilancinski S, Uruska A, Adamska A, Naskret D, Zozulinska-Ziolkiewics D. Influence of remission and its duration on development of early microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and its complications* (NEW YORK NY). 2015;29(8):1105-11.
2. Max Andersen ML, Hougaard P, Nielsen SP, Fredheim S, Svensson J, Thonsen J, et al. Partial remission definition: validation based on

the insulin-dose-adjusted HbA1C (IDAA1C) in 129 Danish children with new-onset diabetes type 1. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(7):469-76.

3. Nagl K, Herman JM, Plamper M, Schroder C, Dost A, Kordonouri O, et al. Factors contributing to partial remission in type 1 diabetes: analysis on the insulin-dose adjusted HbA1C (IDAA1C) in 3657 children and adolescents from germany and austria. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(6):428-34.

4. Brasil. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2019 [acesso em: 02 fev. 2021]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/08/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-20201.pdf>
5. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 2004;328:1105-12.
6. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, et al. Diabetic nephropathy in 27805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2523-8.
7. Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic Nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 33(2):e2841.
8. Graves LE, Donaghue KC. Vascular complication in adolescents with diabetes mellitus. *Front endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:370.
9. Penaforte-Saboia JG, Montenegro RM Júnior, Couri CE, Batista LA, Montenegro AP, Fernandes VO, et al. Microvascular complications in type 1 diabetes: a comparative analysis of patients treated with autologous nonmyeloablative hematopoietic stem-cell transplantation and conventional medical therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:331.

Como citar:

Girão AL, Baldasso M, Aragão LF, Carvalho AB, Saboia JG, Sales MT, et al. IDAA1C como fator preditor para nefropatia diabética em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. *Rev Med UFC*. 2022;62(1):1-5.