

Diagnóstico da Doença Renal Crónica em Adultos em Portugal: Orientações Práticas de Peritos Clínicos e Laboratoriais Nacionais

Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Adults in Portugal: Practical Recommendations from National Clinical and Laboratory Experts

Jorge MALHEIRO^{1,2}, Rita BIRNE^{3,4,5}, André BISCAIA^{6,7}, Edgar ALMEIDA^{8,9}, João NOBRE^{10,11}, Nuno CAPELA¹², Jorge AZINHEIRA¹³, Jorge NUNES OLIVEIRA^{14,15}, Luís LEBRE¹⁶, Manuel CIRNE CARVALHO^{17,18}, Margarida ALBUQUERQUE^{19,20}, Maria JOSÉ DE SOUSA^{20,21}, Paulo PAIXÃO^{13,22}, Pedro FREITAS²³, Rita RIBEIRO²⁰, Rui PINTO¹⁶, Célia RAMALHO²⁴, Eduardo CALÇADA²⁴

Acta Med Port 2025 Feb;38(2):119-124 • <https://doi.org/10.20344/amp.22557>

RESUMO

A doença renal crónica representa um problema de saúde pública significativo, afetando cerca de 9,8% da população adulta em Portugal. Pese embora este número, o diagnóstico precoce desta doença nos grupos de alto risco é reduzido. Apesar de serem apenas dois os parâmetros cruciais para o seu diagnóstico – a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e a albuminúria – em Portugal, mais de 50% dos doentes em estágio 3 - 5 não foram alvo de avaliação concomitante da TFGe e albuminúria. A falta de implementação destas duas métricas em simultâneo, leva à avaliação inadequada da população em risco. Um grupo de trabalho composto por 17 peritos portugueses nas principais especialidades médicas envolvidas na gestão da doença renal crónica (Nefrologia, Medicina Geral e Familiar) e em Patologia Clínica/Análises Clínicas (representantes dos principais laboratórios nacionais) reuniu-se para criar um documento de orientações práticas que visa padronizar os procedimentos de prescrição, determinação, emissão de resultados e interpretação dos parâmetros de diagnóstico (albuminúria e TFGe baseada na creatinina sérica) da doença renal crónica em Portugal, baseando-se na prática clínica, conhecimento científico e recomendações internacionais. Este consenso nacional entre os principais intervenientes no processo de rastreio e diagnóstico, culminou na elaboração de quatro orientações práticas que irão permitir fornecer de forma consistente a TFGe e albuminúria, independentemente da especialidade médica do médico assistente, laboratório de análises ou localização geográfica. Além disso, com este esforço coletivo, os peritos pretendem sensibilizar as autoridades nacionais para a redação de novas normas de orientação clínica, fundamentadas em evidência científica e na prática clínica, para abordar a subavaliação da albuminúria e da TFGe na gestão desta doença.

Palavras-chave: Albuminúria; Doença Renal Crónica/diagnóstico; Portugal; Taxa de Filtração Glomerular

ABSTRACT

Chronic kidney disease represents a significant public health issue, affecting approximately 9.8% of the adult population in Portugal. Despite this figure, early diagnosis of this disease in high-risk groups remains limited. Although only two parameters are essential for its diagnosis – estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria – in Portugal, over 50% of stage 3 - 5 patients have not undergone simultaneous assessment of eGFR and albuminuria. The insufficient implementation of the simultaneous assessment of these two metrics results in an inadequate evaluation of high-risk populations. A task force of 17 Portuguese experts from the main medical specialties involved in chronic kidney disease management (Nephrology and Family Medicine) and in Clinical Pathology/Laboratory Medicine (representatives of major national laboratories) convened to develop guidelines aimed at standardizing procedures for the prescribing, determination, reporting, and interpretation of diagnostic parameters (albuminuria and eGFR based on serum creatinine).

1. Departamento de Nefrologia. Hospital de Santo António. Unidade Local de Saúde de Santo António. Porto. Portugal.
2. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
3. Departamento de Nefrologia. Hospital de Santa Cruz. Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental. Carnaxide. Portugal.
4. NOVA Medical School. Lisboa. Portugal.
5. Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal. Lisboa. Portugal.
6. Unidade de Saúde Familiar Marginal. Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental. Estoril. Portugal.
7. Associação Nacional das Unidades de Saúde Familiar (USF-AN). Porto. Portugal.
8. Departamento de Nefrologia. Hospital Beatriz Ângelo. Unidade Local de Saúde de Loures/Odivelas. Loures. Portugal.
9. Sociedade Portuguesa de Nefrologia. Lisboa. Portugal.
10. Unidade de Saúde Familiar Rodrigues Miguéis. Unidade Local de Saúde de Santa Maria. Lisboa. Portugal.
11. Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. Lisboa. Portugal.
12. Unidade de Saúde Familiar Serpa Pinto. Unidade Local de Saúde de Santo António. Porto. Portugal.
13. SYNLAB Portugal. Lisboa. Portugal.
14. Laboratório Prof. Nunes Oliveira S.A. Póvoa de Varzim. Portugal.
15. Associação Portuguesa de Analistas Clínicos. Lisboa. Portugal.
16. Joaquim Chaves Saúde. Oeiras. Portugal.
17. Unilabs Portugal. Porto. Portugal.
18. Associação Nacional de Laboratórios Clínicos. Carnaxide. Portugal.
19. Laboratório de Patologia Clínica. Hospital CUF Tejo. Lisboa. Portugal.
20. Grupo Germano de Sousa. Lisboa. Portugal.
21. Sociedade Portuguesa de Patologia Clínica. Lisboa. Portugal.
22. Patologia Clínica. Hospital da Luz. Lisboa. Portugal.
23. Laboratório Trofa Saúde. Vila Nova de Gaia. Portugal.
24. Departamento de Medical Affairs. BIAL - Portela & CA, S.A. Trofa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Jorge Malheiro. jjorgemalheiro@gmail.com

Recebido/Received: 05/11/2024 - Aceite/Accepted: 17/12/2024 - Publicado/Published: 03/02/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025



in Portugal. This effort is based on clinical practice, scientific knowledge, and international recommendations. This national consensus among the key stakeholders in the chronic kidney disease screening and diagnosis process culminated in the development of four practical guidelines. These guidelines will enable the consistent provision of eGFR and albuminuria measurements, regardless of the attending physician's medical specialty, the laboratory, or geographic location. Additionally, through this collective effort, experts want to raise awareness among national authorities to the need of developing new guidelines, based on scientific evidence and clinical practice, to address the underassessment of albuminuria and eGFR in this disease's management.

Keywords: Albuminuria; Glomerular Filtration Rate; Portugal; Renal Insufficiency, Chronic/diagnosis

INTRODUÇÃO

A doença renal crónica (DRC) é um desafio significativo em termos de saúde pública a nível global e nacional.¹ A prevalência global de DRC é estimada em 9,8% na população adulta em Portugal.² Apesar do reconhecimento, enquanto doença altamente impactante na qualidade de vida dos doentes e nos sistemas de saúde,^{3,4} a consciencialização para a DRC é ainda reduzida, com apenas 10% da população de alto risco (doentes com hipertensão, obesidade, diabetes mellitus tipo 2) estando adequadamente diagnosticada.⁵ Segundo a organização internacional Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), o rastreio formal da DRC deve incluir a avaliação da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e albuminúria – dois parâmetros que, isoladamente e de forma conjunta, são ferramentas para o diagnóstico e monitorização da resposta terapêutica, do risco de progressão da DRC e da ocorrência de complicações associadas (lesão ou doença renal aguda, falência renal e comorbilidades cardiovasculares).⁵

Segundo a KDIGO, o diagnóstico de DRC é formalmente definido por uma razão albumina/creatinina na urina (RAC) ≥ 30 mg/g ou TFGe < 60 mL/min/1,73 m², persistente durante pelo menos três meses (prova de cronicidade).⁵ De forma global, estas orientações internacionais recomendam i) o doseamento da creatinina sérica e utilização de uma equação estimativa para a avaliação inicial da TFGe, assegurando a utilização da mesma equação dentro da mesma região geográfica; ii) a avaliação da albuminúria através do cálculo da RAC; iii) a preferência pela medição laboratorial da albuminúria em detrimento da proteinúria; e iv) a preferência pela colheita da primeira amostra de urina da manhã em adultos para avaliação da albuminúria.⁵

Apesar da existência de diretrizes internacionais, um estudo nacional revelou que mais de 50% dos doentes portugueses com DRC diagnosticada em estádios 3 - 5 não foram alvo de avaliação concomitante da TFGe e albuminúria.² Adicionalmente, apenas 33,6% da coorte estudada possuía, pelo menos, duas avaliações de TFGe e 22,3% duas avaliações da RAC, separadas por três ou mais meses.² Depreende-se que este subdiagnóstico é ainda maior nos estádios 1 e 2 da DRC. Consequentemente, a falta de implementação destas duas métricas de doença renal contribui para uma inadequada avaliação do risco da progressão da doença, da presença de comorbilidades associadas e da ocorrência de eventos cardiovasculares frequentes

nesta população. Por outro lado, nos doentes com DRC por diagnosticar, esta lacuna resulta na privação de medidas para melhorar o seu prognóstico.

É, assim, urgente estabelecer um consenso nacional entre os principais intervenientes no processo de prescrição, deteção, reportagem (emissão de resultado) e interpretação da albuminúria, visando um rastreio e diagnóstico da DRC mais eficaz, independentemente da especialidade (com especial foco na Nefrologia pela abordagem especializada na gestão e tratamento da doença, e na Medicina Geral e Familiar pelo seu papel fundamental no rastreio precoce e como elo crucial entre os cuidados de saúde primários e especializados), laboratório de análises ou local do país.

Neste sentido, foi constituído um grupo de trabalho de 17 peritos, em colaboração com a Sociedade Portuguesa de Nefrologia (SPN), a Sociedade Portuguesa de Patologia Clínica (SPPC), a Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar (APMGF), a Unidade de Saúde Familiar Associação Nacional (USF-AN), a Associação Nacional de Laboratórios Clínicos (ANL), a Associação Portuguesa de Analistas Clínicos (APAC), representantes dos laboratórios CUF, Grupo Germano de Sousa, Joaquim Chaves Saúde, Luz Saúde, Laboratório Prof. Nunes Oliveira, SYNLAB, Trofa Saúde e Unilabs, e ainda médicos especialistas de Nefrologia e de Medicina Geral e Familiar, que se reuniram para criar um conjunto de quatro orientações destinadas aos profissionais de saúde e laboratórios.

As orientações práticas produzidas pelo grupo de trabalho visam apoiar procedimentos baseados no conhecimento, evidência e recomendações internacionais, que permitirão a prescrição, determinação, reportagem e interpretação dos parâmetros de diagnóstico (RAC e TFGe baseada na creatinina sérica) de DRC, de forma estandardizada nos cuidados de saúde a nível nacional.

Recomendação 1

- O rastreio da DRC em doentes adultos de risco deverá ser efetuado através da requisição conjunta dos exames de i) albumina e creatinina urinárias, para determinação da RAC; e ii) creatinina sérica, para estimativa da TFGe.

O grupo de trabalho reforçou a necessidade urgente

de standardizar os procedimentos para rastreio da DRC a nível nacional, que deverá ser baseado sempre no cálculo da RAC e estimativa da TFG_e – em alinhamento com as orientações internacionais da KDIGO 2024.⁵

A heterogeneidade atualmente existente na requisição informática dos exames de albuminúria e creatininúria, com a existência de múltiplos códigos de requisição redundantes, origina confusão e ineficiências no sistema. Consequentemente, a prática clínica diária é dificultada e causa potenciais omissões de informação importante para o rastreio atempado destes doentes. Para efeitos de rastreio e diagnóstico da DRC, os peritos identificaram a necessidade de uniformizar as requisições de exames laboratoriais. Desta forma será possível estruturar um fluxograma claro com os dois parâmetros necessários para a deteção da DRC, para que os clínicos estejam sensibilizados para a importância de requisitar corretamente os exames de albumina e creatinina urinárias, bem como para a creatinina sérica. É, portanto, urgente a criação de códigos informáticos de prescrição precisos e únicos para a TFG_e e RAC, que permitam a todas as especialidades, nomeadamente aos médicos de Medicina Geral e Familiar, evitar erros ou omissões nas requisições, assegurando um rastreio atempado da DRC.

Os métodos laboratoriais na avaliação da albuminúria, de acordo com as diretrizes internacionais da KDIGO CKD-2024,⁵ deverão ser privilegiados em detrimento dos testes semiquantitativos *in loco* (tiras-teste) dadas as possíveis falhas de deteção, impossibilidade de quantificação ou eventuais 'falsos-positivos' (sobretudo no caso de doentes do sexo feminino) decorrentes dos métodos tradicionais.

Recomendação 2

- Os laboratórios deverão reportar a RAC sempre que for solicitado, em conjunto, o exame da albuminúria/'microalbuminúria' e da creatinina na urina.

Recomendação 2.1

- O valor de RAC deverá ser expresso em mg/g creatinina, com indicação do valor-referência "< 30 mg/g creatinina".

Recomendação 2.2

- Deverão ser indicados *disclaimers* ou mensagens associadas aos resultados referentes à i) necessidade de avaliação e interpretação do resultado obtido em conjunto com o médico assistente, e ii) necessidade de repetição após três meses para efeitos de diagnóstico de DRC.

A padronização na reportagem da RAC é igualmente crucial – um ponto crítico comum partilhado por todos os

peritos do grupo de trabalho. Os laboratórios devem reportar a RAC sempre que solicitado em conjunto com a análise de albuminúria/'microalbuminúria' e creatinina na urina, expressando-o em mg/g de creatinina e utilizando o valor de referência '< 30 mg/g creatinina'. É fundamental ainda incluir *disclaimers* ou mensagens associadas aos resultados que enfatizem a necessidade de interpretação dos resultados em conjunto com o médico assistente, bem como a importância da repetição do exame após três meses para a confirmação diagnóstica da DRC.

Em Portugal, estão identificados laboratórios que fornecem automaticamente a RAC, quando são solicitados os exames de albuminúria e/ou creatininúria, devido à consciencialização sobre a importância desta métrica e da sua utilidade como ferramenta de diagnóstico. No entanto, várias unidades laboratoriais não procedem à análise e reportagem da RAC de forma espontânea e automática, resultando assim em expectativas frustradas entre os profissionais de saúde. Esta observação, apesar da compreensão para a utilidade do biomarcador para efeitos de diagnóstico, resulta do facto de apenas o parâmetro da albuminúria ser solicitado pelo médico. Outra justificação identificada pelos peritos advém de constrangimentos informáticos na reportagem da RAC no sistema informático atual, que exige que o doseamento urinário de creatinina e albumina seja solicitado simultaneamente, apesar de as técnicas laboratoriais serem rotineiras e de os biomarcadores estarem padronizados. Além disso, os códigos de prescrição e reporte vigentes codificam apenas o parâmetro específico, impossibilitando a reportagem da RAC via sistema informático, pois este cálculo requer a análise de dois parâmetros [por exemplo, o código LOINC (*Logical Observation Identifiers Names and Codes*) que codifica o parâmetro "albumina de baixa concentração" não corresponde diretamente à RAC], logo o envio de informação ao médico fica condicionado.

Para evitar esquecimentos na prescrição por parte dos profissionais de saúde e assegurar que os resultados esperados sejam fornecidos, o grupo de trabalho apontou como fundamental a criação de um código de requisição único para a prescrição da RAC. Desta forma, o laboratório é informado da necessidade de realizar ambas as determinações laboratoriais e garante a sua integração no sistema informático, que deverá ser devidamente ajustado para acomodar este parâmetro laboratorial. Dados de uma análise interna de várias unidades laboratoriais representadas no grupo de trabalho demonstrou que apenas cerca de 0,44% dos doentes com requisição para albuminúria naquela instituição (universo de 14 400 doentes), tinham em simultâneo a requisição para creatininúria, obrigatória para o cálculo da RAC (dados internos não publicados).

Outros fatores impeditivos do cálculo da RAC de forma automática pelas unidades laboratoriais relacionam-se

com o custo financeiro associado ao esforço de realizar as dosagens não solicitadas, e a problemática associada à comunicação entre unidades distintas, nomeadamente entre clínicas/cuidados de saúde primários e laboratórios externos. A linha de comunicação revela-se assim bastante dificultada pela ausência de códigos padronizados de requisição e de reportagem, o que, nestes casos, inviabiliza a prescrição do cálculo da RAC pelos médicos assistentes e a consequente transmissão dos resultados pelos laboratórios.

De realçar que apenas dois laboratórios presentes no painel de peritos fazem a reportagem da RAC na urina pontual de forma sistemática. Esta decisão surge com base numa necessidade antiga de garantir maior confiança no resultado reportado na dosagem da microalbuminúria em urina de 24 horas, por ser um exame altamente falível pela dependência do rigor na colheita pelo doente. Com base neste pressuposto de busca por maior rigor na reportagem dos dados e evitar repetições de colheitas, as instituições assumem o esforço financeiro com a realização da dosagem da creatinina e, posterior reportagem da RAC utilizando a primeira amostra de urina da manhã. As unidades laboratoriais garantiram a continuação da reportagem da RAC, mas apelaram de igual forma à criação de um código único de prescrição, e à celeridade da sua implementação no sistema informático clínico com a criação do respetivo código LOINC, para que esta prática se aplique de forma universal a todas as unidades laboratoriais nacionais.

Recomendação 3

- Os laboratórios deverão reportar a TFGe sempre que é solicitada a dosagem da creatinina sérica em indivíduos adultos.

Recomendação 3.1

- A fórmula CKD-EPI 2009 deverá ser usada para o cálculo da TFGe, sem considerar o coeficiente da raça.

Recomendação 3.2

- O valor da TFGe deverá ser acompanhado da

indicação da fórmula usada e do valor-referência '≥ 60 mL/min/1,73 m²'.

Recomendação 3.3

- O valor da TFGe deverá ser emitido com a cifra real até um limite máximo de 120 mL/min/1,73 m², a partir do qual deverá ser emitido como '≥ 120 mL/min/1,73 m²'.

Recomendação 3.4

- Deverão ser indicados *disclaimers* ou mensagens associadas aos resultados referentes à i) necessidade de avaliação e interpretação do resultado obtido em conjunto com o médico assistente, e ii) necessidade de repetição após três meses para efeitos de diagnóstico de DRC.

Os laboratórios devem reportar a TFGe calculada pela fórmula CKD-EPI 2009, sem considerar o coeficiente racial (Fig. 1),⁶ sempre que a creatinina sérica for solicitada em adultos, apresentando a cifra real até 120 mL/min/1,73 m², acompanhado da indicação da fórmula usada e do valor de referência '≥ 60 mL/min/1,73 m²'. Adicionalmente, deve-se considerar a inclusão de avisos destinados ao doente sobre a necessidade de interpretação médica e repetição do exame após três meses para diagnóstico de DRC, embora seja importante realçar que estes avisos podem gerar ansiedade no doente.

A utilização da equação desenvolvida pela Colaboração de Epidemiologia de Doença Renal Crónica (CKD-EPI) em 2009 (Fig. 1) deverá ser promovida face ao uso da equação de Cockcroft-Gault para a estimativa da TFGe^{6,7} – equação de cálculo tradicionalmente utilizada no sistema atual dos cuidados de saúde primários, contrariamente ao recomendado pelas diretrizes internacionais.⁵ Porém, é importante realçar a necessidade de excluir o coeficiente para 'raça negra' da equação CKD-EPI, dada a inadequação à população portuguesa (perante doentes de raça negra, e de acordo com o critério clínico, o coeficiente da raça poderá ser aplicado *a posteriori*).

FÓRMULA CKD-EPI 2009⁶

$$TFGe = 141 \times \min(Scr/k, 1)^{\alpha} \times \max(Scr/k, 1)^{-1.209} \times 0,993^{Idade} \times 1,018 \text{ (se mulher)}$$

SCr = creatinina sérica (mg/dL); Idade - em anos
 $k = 0,7$ (feminino) ou $0,9$ (masculino)
 $\alpha = -0,329$ (feminino) ou $-0,411$ (masculino)
 $\min(Scr/k, 1)$ é o mínimo de Scr/k ou $1,0$
 $\max(Scr/k, 1)$ é o máximo de Scr/k ou $1,0$

Figura 1 – Fórmula CKD-EPI 2009 para cálculo da Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe)

Recomendação 4

- O doseamento da creatinina deverá ser sempre acompanhado do método analítico utilizado para a sua determinação laboratorial.

Esta recomendação do grupo de trabalho advém do facto de que um dos métodos mais utilizados para o doseamento da creatinina, o método de Jaffé, apresenta, em comparação com o método enzimático, um maior número de interferências, nomeadamente, a presença de concentrações elevadas de glicose (entre outras substâncias, tipicamente compreendendo cerca de 20% da substância medida relatada como creatinina em adultos em concentrações fisiológicas de creatinina).⁵ Desta forma, para garantir a correta interpretação dos resultados e a consistência e comparabilidade entre exames, é recomendada a inclusão do método laboratorial utilizado no relatório.

CONCLUSÃO

O objetivo deste grupo de trabalho prendeu-se com a necessidade urgente de estabelecer orientações claras e padronizadas para a requisição e reportagem da RAC e TFGe a nível nacional. De uma forma compreensiva, envolvendo clínicos e laboratórios, foram elaboradas quatro orientações práticas que, aliadas a uma crescente sensibilização da comunidade médica para esta questão, irão permitir fornecer consistentemente este dado crítico para o rastreio precoce e gestão eficaz da DRC de forma estandardizada e eficiente em Portugal (Fig. 2).

Este documento de consenso pretende ainda alavancar a fundação de um esforço conjunto com as entidades ofi-

ciais responsáveis (Administração Central do Sistema de Saúde, IP; Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, EPE; Direção-Geral da Saúde), para a implementação de um conjunto de alterações altamente impactantes no rastreio da DRC. Nomeadamente, criar um código informático de prescrição e reportagem da RAC e TFGe; codificar a DRC [no contexto da Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários-2 (ICPC-2)]; ajustar os indicadores de qualidade das Unidades de Saúde Familiar tendo em vista a gestão da DRC e as suas causas e complicações; e, por último, a atualizar as Normas DGS relativamente à DRC.

AGRADECIMENTOS

O grupo de trabalho agradece à BIAL – Portela & Ca, S.A. pelo apoio na redação e suporte editorial desta publicação, ambos providenciados pela Evidenze Portugal, Lda.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

JM: Conceção, revisão crítica do manuscrito, coordenação e supervisão.

RB, AB, EA, JN, NC, JNO, LL, MCC, MA, MJS, PP, PF, RR, RP: Conceção, revisão crítica do manuscrito.

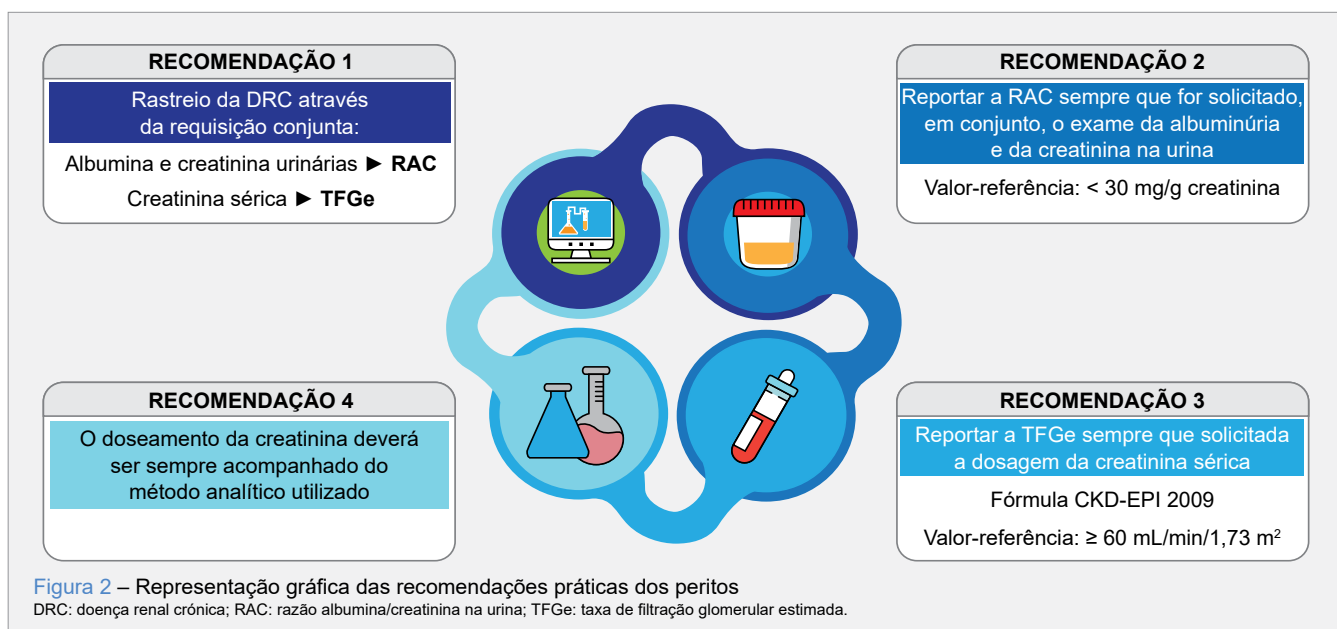
CR, EC: Coordenação e supervisão.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

CONFLITOS DE INTERESSE

CR e EC são funcionários da BIAL – Portela & Ca, S.A.

Os restantes autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.



FONTES DE FINANCIAMENTO

O apoio na redação e suporte editorial desta publicação, providenciado pela Evidenze Portugal, Lda, foi supor-

tado pela BIAL – Portela & Ca, S.A. A entidade financiadora não exerceu qualquer influência na opinião veiculada pelos peritos nem na redação do documento.

REFERÊNCIAS

1. Sundstrom J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;20:100438.
2. Santos-Araujo C, Mendonca L, Carvalho DS, Bernardo F, Pardal M, Couceiro J, et al. Twenty years of real-world data to estimate chronic kidney disease prevalence and staging in an unselected population. *Clin Kidney J.* 2023;16:111-24.
3. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1607-18.
4. Golestaneh L, Alvarez PJ, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Romero A, et al. All-cause costs increase exponentially with increased chronic kidney disease stage. *Am J Manag Care.* 2017;23:S163-72.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDWG. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024;105:S117-314.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.