

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA
MESTRADO E DOUTORADO

FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE
NEFROPATIA DIABÉTICA E ALTERAÇÕES PRESSÓRICAS EM
PACIENTES COM DIABETE MELITO TIPO 1
NORMOALBUMINÚRICOS E NORMOTENSOS: ESTUDO COM
8 ANOS DE ACOMPANHAMENTO

Maria Luiza Avancini Caramori

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Mirela Jobim de Azevedo

Co-Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross

Porto Alegre, dezembro de 1997.

A meus pais,

*Nelson e Maria Teresa,
por seu amor, doação, exemplo de
vida e pela maravilhosa família a
que deram origem.*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Mirela Jobim de Azevedo, que há mais de 10 anos deu início a este estudo, pelo apoio, estímulo e inestimável dedicação na realização deste trabalho. Sua presença constante e sua objetividade permitiram que este estudo fosse concluído.

A meu co-orientador, Prof. Dr. Jorge Luiz Gross, por sua contribuição e estímulo à minha formação profissional. Seus conhecimentos como médico e pesquisador e sua capacidade intelectual em muito engrandeceram este trabalho.

A meu marido, companheiro, grande amigo e colega, Cláudio Garcia Brunstein, por toda a ajuda, carinho, compreensão e pelos bons momentos que compartilhamos.

A meus queridos irmãos, Carlos Roberto, Paulo Ricardo, Ana Cristina e Ana Paula, colegas e melhores amigos, sempre presentes em minha vida.

À amiga e colega Dra. Míriam Pecis, pelos ensinamentos e companheirismo.

Aos colegas Dr. Luís Henrique Canani, Dra. Maristela de Oliveira Beck e Dra. Vânia de Araújo Andrade, pela amizade e colaboração na execução deste projeto.

Às acadêmicas Denise Fattore e Aline Fischer, pela colaboração nas avaliações dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Eduardo Ludwig e aos funcionários do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial aos bioquímicos Maria Janilde Almeida e Osmar Luiz Oliveira, pela dedicação e disponibilidade.

Ao Dr. Franciscio Lulhier e demais funcionários do Laboratório de Radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelas dosagens da albumina urinária.

Ao Dr. Gledison Gastaldo e a todos os funcionários do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela realização das dosagens bioquímicas e orientação na dosagem da glico-hemoglobina.

Às funcionárias da Zona 16 dos ambulatórios do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo apoio no atendimento aos pacientes.

À secretária Rosângela Rodrigues, pela amizade, presteza e competência.

À secretária Marília Menezes, pelo atendimento aos alunos da pós-graduação.

E a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste estudo, em especial aos pacientes.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS	12
SINOPSE	13
SUMMARY	17
INTRODUÇÃO	21
OBJETIVOS	34
PACIENTES E MÉTODOS	35
Delineamento do Estudo	35
Pacientes	36
Métodos	38

Análise Estatística	41
Considerações Éticas	43
RESULTADOS	44
Descrição da amostra	44
Avaliação dos pacientes	49
Avaliação das complicações crônicas	55
Avaliação dos pacientes com e sem nefropatia diabética ao final do estudo	58
Avaliação dos pacientes com e sem hipertensão arterial sistêmica ao final do estudo	64
Avaliação dos pacientes com e sem hiperfiltração glomerular	70
Avaliação dos pacientes com hiperfiltração glomerular	76
Avaliação dos pacientes com filtração glomerular normal	78
Alterações da EUA, PAM e FG durante o estudo	80
Análises de correlação linear simples	84
Análises de regressão múltipla	87

RESUMO DOS RESULTADOS	93
DISCUSSÃO	95
Excreção urinária de albumina	95
Pressão arterial	113
Filtração glomerular	117
Complicações crônicas	122
Comentários finais	125
CONCLUSÕES	126
BIBLIOGRAFIA	127
APÊNDICES	150

LISTA DE ABREVIATURAS

CV: coeficiente de variação

DM: diabete melito

ECA: enzima conversora da angiotensina

EUA: excreção urinária de albumina

FG: filtração glomerular

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HbA_{1c}: glico-hemoglobina

IMC: índice de massa corporal

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

PAS: pressão arterial sistólica

LISTA DE TABELAS

Tabela I. Características clínicas no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1	46
Tabela II. Características clínicas e laboratoriais no início e no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1	51
Tabela III. Complicações crônicas associadas ao DM, no início e no final do estudo, dos pacientes com DM tipo 1	57
Tabela IV. Características clínicas no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem nefropatia diabética ao final do estudo	60
Tabela V. Características clínicas e laboratoriais no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem nefropatia diabética ao final do estudo	61
Tabela VI. Características clínicas no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem nefropatia diabética ao final do estudo	62

Tabela VII. Características clínicas e laboratoriais no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem nefropatia diabética ao final do estudo	63
Tabela VIII. Características clínicas no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem hipertensão arterial sistêmica ao final do estudo	66
Tabela IX. Características clínicas e laboratoriais no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem hipertensão arterial sistêmica ao final do estudo	67
Tabela X. Características clínicas no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem hipertensão arterial sistêmica ao final do estudo	68
Tabela XI. Características clínicas e laboratoriais no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem hipertensão arterial sistêmica ao final do estudo	69
Tabela XII. Características clínicas no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes e normofiltrantes	72
Tabela XIII. Características clínicas e laboratoriais no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes e normofiltrantes	73

Tabela XIV. Características clínicas no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes e normofiltrantes	74
Tabela XV. Características clínicas e laboratoriais no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes e normofiltrantes	75
Tabela XVI. Características clínicas e laboratoriais no início e no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes	77
Tabela XVII. Características clínicas e laboratoriais no início e no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 normofiltrantes	79
Tabela XVIII. Alterações da EUA, FG e PAM durante o período de acompanhamento, avaliadas por análise de regressão linear simples	83
Tabela XIX. Análises de correlação linear simples nos pacientes com DM tipo 1	86
Tabela XX. Análise de regressão linear múltipla tendo como variável dependente a PAM ao final do estudo dos 34 pacientes com DM tipo 1	90
Tabela XXI. Análise de regressão linear múltipla tendo como variável dependente a alteração da FG (bFG) durante o período de acompanhamento dos 34 pacientes com DM tipo 1	92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Níveis de PAM no início e no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1	52
Figura 2. Valores de FG no início e no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1	53
Figura 3. Valores de excreção urinária de albumina no início e no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1	54

SINOPSE

O objetivo deste estudo foi analisar prospectivamente os fatores associados ao desenvolvimento de microalbuminúria [excreção urinária de albumina (EUA) entre 20 e 200 $\mu\text{g}/\text{min}$] e macroalbuminúria (EUA > 200 $\mu\text{g}/\text{min}$) e de hipertensão arterial sistêmica (HAS; pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg) em uma coorte de pacientes com diabetes melito (DM) tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos. Além disto, analisar a evolução da EUA, dos níveis de pressão arterial sistêmica e da filtração glomerular (FG), bem como avaliar o desenvolvimento de complicações crônicas do diabetes melito na mesma coorte.

Os pacientes foram avaliados no início do estudo, e em diversos momentos ao longo do período de acompanhamento, em relação aos seguintes parâmetros: medida da EUA em urina de 24 h, níveis de pressão arterial sistêmica, medida da FG, índices de controle metabólico, presença de retinopatia, vasculopatia periférica, neuropatia periférica e neuropatia autonômica.

A medida da FG foi realizada através da técnica de injeção única de ^{51}Cr -EDTA. A dosagem da albumina urinária foi realizada por técnica de radioimunoensaio. A glico-hemoglobina foi dosada através de cromatografia de troca iônica em micro-

colunas. A pressão arterial (fases I e V de Korotkoff), foi medida na posição sentada, após 10 minutos de repouso, com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. A retinopatia foi avaliada por oftalmoscopia direta sob midríase e caracterizada como presente se fossem visualizadas alterações não-proliferativas ou neoformação vascular ou como ausente se estas alterações não fossem observadas. A avaliação da vasculopatia periférica foi realizada através da palpação dos pulsos periféricos. A presença de neuropatia periférica foi pesquisada através da avaliação dos reflexos tendinosos profundos, da sensibilidade vibratória e de sintomas compatíveis. A neuropatia autonômica foi avaliada através de 5 testes cardiovasculares autonômicos e caracterizada como presente se o paciente apresentasse 2 ou mais testes alterados.

Na análise estatística, foram utilizados testes paramétricos e não-paramétricos, conforme indicado. Na avaliação das alterações da EUA, FG, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) através do tempo, foi determinada a regressão linear simples ($y = a + bx$) de cada paciente e, então, calculada a média das declividades (b) para cada uma das variáveis acima. A significância destas alterações ($bEUA$, bFG , $bPAS$, $bPAD$ e $bPAM$) foi avaliada através do teste t para uma amostra. Foi calculada a incidência densidade e a incidência cumulativa de nefropatia diabética, HAS, retinopatia, neuropatia periférica e neuropatia autonômica. Foram realizadas análises de regressão múltipla (linear e logística) considerando como variáveis dependentes os níveis de EUA, a presença de nefropatia e a PAM ao final do estudo e a alteração da FG durante o período de

seguimento (bFG). Os resultados foram expressos como média \pm desvio-padrão ou como média geométrica e variação, para os valores de EUA. O nível de significância adotado foi de 5%.

Foram estudados, por um período médio de acompanhamento de $8,4 \pm 2,1$ anos, 34 pacientes com DM tipo 1 (20 homens) com idade de $31,7 \pm 6,5$ anos e duração de DM de $7,1 \pm 5,5$ anos. Vinte pacientes referiam história familiar de HAS. Na avaliação inicial, hiperfiltração glomerular ($FG > 134 \text{ ml/min/1,73m}^2$) foi observada em 21 pacientes ($FG = 154,8 \pm 16,5 \text{ ml/min/1,73m}^2$) e em 13 pacientes a FG foi normal ($106,1 \pm 15,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Sete pacientes apresentavam retinopatia diabética e nenhum paciente apresentava neuropatia periférica ou autonômica.

Durante o período de acompanhamento, 4 pacientes desenvolveram nefropatia diabética (3 microalbuminúria e 1 macroalbuminúria) e 7 pacientes desenvolveram HAS, sendo a incidência cumulativa de nefropatia diabética 11,8% e a de HAS 20,6%. Os níveis de EUA foram mais elevados ao final do estudo ($3,94 \mu\text{g/min}$ vs $7,53 \mu\text{g/min}$; $\text{bEUA} = 1,01 \mu\text{g/min/mês}$) e a presença de retinopatia diabética no início do período de acompanhamento foi o único fator de risco identificado para os valores finais de EUA, explicando 14% da variabilidade dos níveis de EUA ao final do estudo. Os pacientes com retinopatia no início do estudo apresentaram um risco relativo 19,5 vezes maior de apresentar nefropatia diabética ao final do período de acompanhamento. Os níveis de PAM aumentaram ao final do período de acompanhamento ($86,0 \pm 9,6 \text{ mmHg}$ vs $99,4 \pm 11,5 \text{ mmHg}$; $\text{bPAM} = 0,14 \pm 0,16$

mmHg/mês), sendo este aumento relacionado aos valores de FG e à idade no início do estudo e à presença de história familiar de HAS. A contribuição relativa destas variáveis sobre os níveis de PAM ao final do estudo foi de 44%. A FG diminuiu durante o período de seguimento ($136,2 \pm 28,8$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ vs $115,9 \pm 21,1$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$; bFG = $-0,19 \pm 0,29$ ml/min/mês). Esta diminuição se relacionou aos níveis de FG no início do estudo e ao controle glicêmico durante o estudo. Estes fatores explicaram 32% da variabilidade da alteração da FG durante o estudo (bFG). O aumento dos níveis de EUA e a diminuição da FG ao longo do período de acompanhamento foram observados apenas nos pacientes hiperfiltrantes. Os níveis de pressão arterial ao final do estudo aumentaram nos pacientes hiperfiltrantes e normofiltrantes. Ao ser avaliado o desenvolvimento de outras complicações crônicas, apenas a frequência de neuropatia periférica e autonômica foram mais elevadas ao final do estudo, com uma incidência cumulativa calculada de 61,8% e 15,2%, respectivamente.

Em conclusão, a presença de retinopatia diabética pode indicar o desenvolvimento futuro de nefropatia em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos. Nesta coorte, o aumento observado nos níveis pressóricos foi determinado pelos níveis de FG no início do estudo, pela história familiar de HAS e pela idade dos pacientes. Após 8 anos, o número de pacientes apresentando neuropatia periférica ou autonômica aumentou consideravelmente.

SUMMARY

The aim of this study was to prospectively analyze the factors associated to the development of microalbuminuria [urinary albumin excretion rate (UAER) of 20 - 200 $\mu\text{g}/\text{min}$] and macroalbuminuria (UAER > 200 $\mu\text{g}/\text{min}$) and hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg) in a cohort of normoalbuminuric and normotensive type 1 diabetic patients. The objective was also to evaluate the changes in UAER, blood pressure levels and glomerular filtration rate (GFR) during the follow-up period, and the development of chronic complications of diabetes in the same cohort.

Patients were evaluated at baseline and at different periods during the follow-up regarding: 24h-UAER, blood pressure levels, GFR, metabolic control indexes, presence of retinopathy, peripheral arterial disease and peripheral and autonomic neuropathy.

GFR was measured by the ^{51}Cr -EDTA single injection technique. Albuminuria was measured by radioimmunoassay and glycated hemoglobin by ion-exchange chromatography. Blood pressure (phases I-V) was measured in the sitting position

after a 10-min rest with a mercury sphygmomanometer. The presence of retinopathy was assessed by fundus examination after mydriasis and defined as present if any non-proliferative or proliferative abnormalities were detected. Peripheral arterial disease was assessed by palpation of vessels in the lower extremities and peripheral neuropathy was considered whenever vibratory perception or lower limb reflexes were diminished along with the presence of compatible symptoms. Presence of autonomic neuropathy was defined as two out of five abnormal cardiovascular tests.

Parametric and non-parametric tests were used as appropriate. The changes in GFR, systolic, diastolic and mean blood pressure levels (SBP, DBP,MBP) over time were analyzed by a regression line ($y = a + bx$) determined for each patient and the mean slopes (b) were then calculated and their significance analyzed by one sample *t* test. The incidence density and cumulative incidence were calculated for diabetic nephropathy, hypertension, retinopathy and peripheral and autonomic neuropathy. Multiple regression analyses (linear and logistic) were performed using as dependent variables end-of-study UAER, diabetic nephropathy and MBP and changes in GFR (GFR-b). The results were expressed as mean \pm standard-deviation or as geometric mean and variation for UAER values. P values < 0.05 were considered to be statistically significant.

Thirty-four type 1 diabetic patients (20 males), aged 31.7 ± 6.5 years with 7.1 ± 5.5 years of diabetes duration were studied for a period of 8.4 ± 2.1 years. Twenty patients presented a familial history of hypertension. At the baseline evaluation

glomerular hyperfiltration ($\text{GFR} > 134 \text{ ml/min/1.73m}^2$) was observed in 21 patients ($\text{GFR} = 154.8 \pm 16.5 \text{ ml/min/1.73m}^2$) and in 13 patients the GFR was normal ($106.1 \pm 15.7 \text{ ml/min/1.73m}^2$). Seven patients presented diabetic retinopathy and peripheral or autonomic neuropathy was observed in none.

During the follow-up period 4 patients developed diabetic nephropathy (microalbuminuria in 3, and macroalbuminuria in 1) and 7 patients developed hypertension. The cumulative incidence of diabetic nephropathy was 11.8% and of hypertension 20.6%. UAER levels were higher at the end of the study ($3.94 \mu\text{g/min}$ vs $7.53 \mu\text{g/min}$; $\text{UAER-b} = 1.01 \mu\text{g/min/month}$) and the presence of diabetic retinopathy at baseline was the only identified risk factor for the values of nephropathy. Baseline retinopathy explained 14% of the end-of-study UAER variability. Patients who presented retinopathy at baseline had a relative risk 19.5 higher to develop diabetic nephropathy. MBP increased at the end of the follow-up period ($86.0 \pm 9.6 \text{ mmHg}$ vs $99.4 \pm 11.5 \text{ mmHg}$; $\text{MBP-b} = 0.14 \pm 0.16 \text{ mmHg/month}$), and was related to baseline GFR and age and to the familial history of hypertension. The relative contribution of these variables to end-of-study MBP levels was 44%. GFR was reduced during the study ($136.2 \pm 28.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$ vs $115.9 \pm 21.1 \text{ ml/min/1.73m}^2$; $\text{bFG} = -0.19 \pm 0.29 \text{ ml/min/month}$). This reduction was related to baseline GFR values or to mean glycemic control during the study. Thirty-two per cent of variation in the GFR changes during the study (GFR-b) was explained by these independent variables. The increased UAER and decreased GFR levels during the study were observed only in

hyperfiltering when compared to normofiltering patients. Higher blood pressure at end-of-study was observed in both, hyperfiltering and normofiltering patients. When the development of other chronic complications of diabetes was analyzed, only the frequencies of peripheral and autonomic neuropathy were higher at the end of the follow-up . The cumulative incidences were 61.8% e 15.2%, respectively.

In conclusion, the presence of retinopathy is predictive of future development of diabetic nephropathy in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients. In this cohort, the blood pressure increase was determined by the baseline GFR, the presence of familial history of hypertension and age. The number of patients with neuropathy increased during the study.

INTRODUÇÃO

Importância e Epidemiologia

A nefropatia diabética é a principal causa de morte em pacientes com diabetes melito tipo 1 (DM tipo 1) ⁽³³⁾ e está associada com um aumento da mortalidade de aproximadamente 100 vezes nestes pacientes ⁽⁶⁾. Outro dado importante, é que cerca de 30 % dos pacientes em programa de substituição renal são portadores de DM ⁽³⁸⁾.

Tradicionalmente, o diagnóstico de nefropatia clínica é estabelecido quando a excreção urinária de proteínas é superior a 0,5 g em 24 horas ⁽⁵⁶⁾. Nesta fase, a perda de função renal é progressiva, sendo as medidas de intervenção terapêutica apenas capazes de postergar a instalação da insuficiência renal terminal.

A prevalência de nefropatia diabética clínica varia de 22-40% nos pacientes com DM tipo 1 ^(6, 37, 50, 64, 68, 77, 106). Em estudos prospectivos, a incidência cumulativa de nefropatia diabética nestes pacientes varia de 7 a 50% ^(23, 30, 44, 74, 79, 85, 89, 96, 112, 114, 122, 155,). Esta variação está provavelmente relacionada a diferenças na duração do DM, idade e tempo de acompanhamento dos pacientes e no grau de controle metabólico, entre outros fatores. A incidência anual de nefropatia clínica aumenta rapidamente a partir de 5 anos de

duração de DM, atingindo um pico de cerca de 3% ao ano, entre 15-17 anos de duração de DM. Após, declina até atingir uma incidência anual de 1%, nos pacientes com 40 anos de duração da doença ⁽¹⁵⁾. Este padrão sugere que somente um certo número de pacientes são susceptíveis às complicações renais, já que apenas a exposição cumulativa ao DM não é suficiente para explicar o desenvolvimento da nefropatia clínica.

Alguns autores relataram que a proporção de pacientes com DM tipo 1 que desenvolvem nefropatia diabética vem declinando ao longo dos anos ^(65, 70). A razão para este fenômeno é desconhecida. Talvez o melhor tratamento do DM, o manejo adequado da hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou mesmo as mudanças dietéticas sejam as explicações. Entretanto, outros autores, em estudos mais recentes, não observaram redução na incidência de nefropatia diabética ⁽¹¹⁸⁾.

História Natural

Para fins didáticos, pode-se considerar que a nefropatia diabética apresenta três etapas distintas: a fase inicial, a fase de microalbuminúria e a fase de nefropatia clínica (proteinúria) ou macroalbuminúria. As informações sobre o caráter evolutivo destas etapas ainda não são completas, devendo-se ter em mente que o uso rígido desta classificação pode incorrer em erros, uma vez que a doença renal do DM evolui num contínuo.

Fase inicial:

Na fase inicial da nefropatia diabética, os pacientes predispostos seriam caracterizados pela presença de marcadores para o desenvolvimento de nefropatia. Estes marcadores estariam relacionados aos fatores patogênicos da nefropatia diabética. Neste sentido, os fatores genéticos, o grau de controle metabólico e as alterações hemodinâmicas, como a hiperfiltração glomerular e as alterações da homeostase pressórica estariam entre os possíveis candidatos.

Fase de microalbuminúria:

A presença de níveis aumentados de excreção urinária de albumina (EUA) em pacientes diabéticos, utilizando-se método radioimunológico sensível, é conhecida desde 1963⁽⁶³⁾. A microalbuminúria ocorre em 30 a 45% dos pacientes com DM tipo 1 estabelecido, especialmente naqueles com mais do que 10 anos de duração de doença⁽¹⁴⁸⁾. Estudos prospectivos^(83, 96, 108, 146), realizados no início da década de 80, estabeleceram que níveis de EUA acima de determinados valores eram preditivos para o desenvolvimento de nefropatia clínica. Os valores críticos de EUA variaram de 15 µg/min a 70 µg/min. Esta variação provavelmente foi relacionada a diferentes tipos de coleta de urina (24 h, noturna ou matinal) e a diferenças na duração dos estudos (6 a 14 anos). Em média, nestes estudos, 86% dos pacientes que apresentavam níveis de EUA acima dos valores considerados como críticos desenvolveram macroalbuminúria.

Em 1989, foi publicado um consenso que estabeleceu que valores entre 20 e 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ caracterizavam a etapa de microalbuminúria ⁽⁵⁴⁾. A Associação Americana de Diabetes, além de referendar estes valores, sugere também, como valores diagnósticos de microalbuminúria, níveis de albumina de 30 a 300 mg em urina de 24 horas, ou 30 a 300 mg/g de creatinina em amostra urinária ⁽⁵⁾. Recentemente, foi demonstrado que valores de albumina acima de 17 mg/L, em amostra casual de urina, apresentam sensibilidade de 100% e especificidade de 79,6% para o diagnóstico de microalbuminúria ⁽¹⁵⁷⁾. O diagnóstico de microalbuminúria sempre necessita confirmação com uma segunda medida, idealmente utilizando-se urina com tempo marcado ⁽²⁹⁾. Deve ser ainda considerada a presença de fatores que interfiram na medida da albuminúria. Entre estes, estão a variabilidade individual, o exercício físico intenso, a ingestão protéica, o controle glicêmico, os aumentos da pressão arterial e a presença de infecções do trato urinário, insuficiência cardíaca, doença aguda, febre, hematuria, menstruação e gestação ⁽⁹⁹⁾.

Na fase de microalbuminúria, os pacientes apresentam algumas características que os distinguem dos normoalbuminúricos e os tornam semelhantes, em alguns aspectos, aos pacientes com nefropatia clínica.

Os pacientes com microalbuminúria são mais freqüentemente homens, em geral apresentam um pior controle metabólico e um aumento da mortalidade relacionada à doença cardiovascular ^(57. 87. 88. 92). A microalbuminúria *per se* é um fator de risco independente para a cardiopatia isquêmica e para o aumento da mortalidade em

pacientes com DM tipo 1 ⁽⁸⁷⁾. Alterações pressóricas são também observadas em associação à microalbuminúria. Pacientes microalbuminúricos apresentam aumento dos níveis pressóricos, embora ainda dentro dos limites da normalidade ^(83, 96, 154). Mais recentemente, estes dados foram confirmados com medida ambulatorial da pressão arterial em 24 h onde, além de níveis pressóricos mais elevados, se observou menor descenso noturno da pressão arterial nestes pacientes ^(53, 100). Em estudos prospectivos, onde foram avaliados pacientes normoalbuminúricos, foi demonstrado que as alterações pressóricas precedem o surgimento da microalbuminúria ^(85, 112). Alterações ecocardiográficas como hipertrofia septal ⁽¹²³⁾, anormalidades da função diastólica ⁽¹²⁴⁾ e aumento do encurtamento fracional ⁽¹⁴²⁾ foram descritas em pacientes com DM tipo 1 microalbuminúricos sem doença isquêmica cardíaca. Provavelmente estas alterações estão relacionadas às alterações da homeostase pressórica.

Alterações de lipídios séricos, como aumento de LDL colesterol, apolipoproteína B e triglicerídeos totais e diminuição de HDL₂ colesterol, foram descritas em pacientes com DM tipo 1 microalbuminúricos ⁽⁵⁸⁾.

Estes pacientes também apresentam alterações da função endotelial ⁽¹³²⁾ e disfunção hemostática caracterizada por aumento do fator plasmático VII, do fibrinogênio plasmático e da atividade do inibidor-1 do ativador do plasminogênio ⁽⁵¹⁾.

Finalmente, pacientes microalbuminúricos já apresentam alterações histopatológicas renais, como espessamento da membrana basal glomerular e aumento do volume fracional do mesângio ⁽⁴²⁾.

Fase de nefropatia clínica:

No estágio da nefropatia clínica, onde a concentração de proteínas totais em urina de 24 h é superior a 500 mg, os valores de albuminúria correspondentes a este valor de proteinúria são: 200 µg/min, 300 mg/24 h, 300 mg/g creatinina ⁽⁵⁾ ou, ainda, 174 mg/L ⁽¹⁵⁷⁾. Nos pacientes com DM tipo 1, a partir do diagnóstico de nefropatia clínica, ocorre uma redução nos valores de FG da ordem de 1 ml/min/mês ^(82, 91, 105, 145), embora possa haver uma grande variação individual. Cerca de 25% dos pacientes com DM tipo 1 desenvolvem insuficiência renal terminal após 6 anos do início da proteinúria e, 75%, após 15 anos. Sem intervenção terapêutica específica, a sobrevida mediana após o surgimento de proteinúria persistente se situa entre 7 e 10 anos ^(6, 70).

Patogênese

Fatores genéticos e ambientais parecem concorrer para o desenvolvimento da nefropatia diabética.

Fatores Genéticos:

A participação dos fatores genéticos tem base na observação de que a nefropatia afeta apenas uma proporção dos pacientes com DM. Além disto, a ocorrência de agregação familiar da nefropatia, tanto em pacientes com DM tipo 1 ^(16, 113, 126) como

em algumas minorias étnicas com DM tipo 2 ^(19,41), reforça a hipótese de que fatores genéticos possam contribuir para a susceptibilidade à nefropatia diabética. Mais ainda, parece existir uma associação entre o desenvolvimento de nefropatia diabética e a predisposição genética para a hipertensão arterial. Esta associação é sugerida pela observação de níveis pressóricos mais elevados nos pais de pacientes com DM tipo 1 portadores de nefropatia ⁽¹⁴⁷⁾ e pela maior prevalência de história familiar de HAS nos pacientes com níveis de EUA superiores a 70 $\mu\text{g}/\text{min}$ ⁽⁹⁴⁾ e nos com macroalbuminúria ⁽¹¹⁾. Além disto, em pacientes com DM tipo 1 com níveis mais elevados de EUA, porém ainda dentro da faixa da normoalbuminúria, também foi observada ⁽⁴⁵⁾ maior prevalência de história familiar de HAS. De acordo com esta hipótese, as alterações da homeostase pressórica já deveriam estar presentes nos pacientes predispostos ao desenvolvimento de microalbuminúria. De fato, em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos, já foi demonstrado níveis de pressão arterial mais elevados naqueles que irão desenvolver nefropatia diabética ^(30, 79, 89). Em pacientes normoalbuminúricos e normotensos, foram observados níveis de pressão arterial sistólica em 24 h mais elevados naqueles com valores de EUA superiores a 5,8 $\mu\text{g}/\text{min}$ ⁽⁵³⁾. A transição para o estágio de microalbuminúria foi associada a aumento nos níveis de pressão arterial sistólica de 24 h, sugerindo que alterações pressóricas poderiam estar relacionadas ao desenvolvimento de nefropatia nos pacientes com DM tipo 1 ⁽¹¹²⁾.

Entre os possíveis fatores envolvidos nos mecanismos que levam à predisposição genética para o desenvolvimento de nefropatia diabética, encontram-se anormalidades no

sistema de contratransporte de sódio-lítio, na atividade da enzima conversora da angiotensina (ECA) e nos constituintes bioquímicos da matriz celular. A atividade do sistema de contratransporte de sódio-lítio é geneticamente determinada e, na população não diabética, está associada ao risco de hipertensão essencial ^(1,13,32,95). Em cerca de 60% dos pacientes com DM tipo 1 e nefropatia diabética ^(59,94), assim como nos pacientes com microalbuminúria ⁽⁶⁰⁾, a atividade deste sistema está aumentada. Também os pais de pacientes com DM tipo 1 e proteinúria apresentam aumento na atividade do sistema de contratransporte de sódio-lítio ⁽¹⁴⁹⁾. Com relação à atividade da ECA, alguns estudos ^(36, 78) sugerem que alterações na seqüência do gene da ECA (deleções e inserções) poderiam alterar o equilíbrio entre a bradicinina e a angiotensina 2, elevando a pressão de perfusão glomerular e a filtração glomerular, conferindo uma predisposição à nefropatia diabética. Entretanto, outros estudos não confirmaram estes achados ⁽¹³⁵⁾. Por fim, uma redução do sulfato de heparano na membrana basal glomerular foi demonstrada em pacientes diabéticos com nefropatia ⁽¹²⁹⁾. A perda do sulfato de heparano levaria à perda de sítios aniônicos na membrana basal glomerular, com o aparecimento de albuminúria. Esta alteração seria geneticamente controlada, levando a um estado generalizado de permeabilidade vascular aumentada refletido, no nível glomerular, pela ocorrência de microalbuminúria e promovendo, nos demais vasos, aterosclerose ⁽³⁴⁾.

Fatores ambientais:

Diversos fatores gerados pelo meio diabético têm sido relacionados ao desenvolvimento da nefropatia diabética. Estes fatores podem ser categorizados em metabólicos e hemodinâmicos.

O melhor controle metabólico do DM tem influência marcada sobre o desenvolvimento das complicações crônicas no DM tipo 1, não existindo dúvidas de que a hiperglicemia participe na gênese da nefropatia diabética ^(30,85,137), possivelmente através de vários mecanismos. Entre estes mecanismos estão a glicação não-enzimática e as alterações na via dos polióis. Os produtos de glicação não-enzimática podem causar alterações quantitativas e qualitativas nos componentes da matriz extracelular ⁽¹⁸⁾, contribuindo para a ocorrência de oclusão glomerular. A hiperglicemia promove um aumento da atividade na via dos polióis. Nesta via, a glicose é reduzida à sorbitol, sob ação da aldose redutase. O acúmulo do sorbitol ocasionaria estresse hiperosmótico para as células, diminuição do mioinositol intracelular e redução da atividade da ATPase Na^+/K^+ dependente, levando a dano celular ⁽²⁷⁾.

A hipótese hemodinâmica postula que um estado de vasodilatação generalizada no DM levaria a um aumento nos fluxos capilares. Assumindo que este aumento de fluxos não seja acomodado por recrutamento capilar e/ou queda na resistência pós-capilar, haveria um conseqüente aumento das pressões capilares, refletido em nível renal pelo aumento da FG ⁽²⁸⁾. Esta hiperfiltração glomerular ocasionaria dano direto à parede capilar, além de provocar um aumento na passagem de macromoléculas. A

passagem aumentada de macromoléculas favoreceria o depósito destas no mesângio e parede capilar, promovendo expansão mesangial e espessamento da membrana basal glomerular. Estes eventos levariam a alterações na permeabilidade da membrana e, posteriormente, ao fechamento capilar glomerular, através da glomeruloesclerose. Os capilares menos afetados sofreriam uma hiperfiltração compensatória, fechando um círculo que favoreceria o dano glomerular progressivo ^(55, 109, 156).

Nos últimos anos, evidências têm-se acumulado sugerindo que as alterações hemodinâmicas da microcirculação renal, em especial a hiperfiltração glomerular, poderiam estar causalmente relacionadas ao desenvolvimento de nefropatia diabética. Entretanto, o significado do aumento da FG não é completamente esclarecido. Alguns estudos ^(23, 93, 96, 122) concluíram que a hiperfiltração seria fator de risco para o desenvolvimento de microalbuminúria e de nefropatia clínica no DM tipo 1. Em outros, a presença de hiperfiltração glomerular não foi preditiva do desenvolvimento de nefropatia diabética, embora tenha sido observado uma velocidade maior de declínio da FG nos pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes quando comparados aos normofiltrantes ^(9, 14, 61, 155).

As bases hemodinâmicas para o desenvolvimento da hipertensão glomerular em pacientes com DM tipo 1 estão relacionadas a aumento do fluxo plasmático renal ⁽²⁴⁾ e do gradiente de pressão transglomerular ^(97, 152). O aumento da pressão intraglomerular é sugerido pela observação de uma fração de filtração (FG/ fluxo plasmático renal) aumentada em pacientes com hiperfiltração glomerular ^(97, 152). O coeficiente de

ultrafiltração glomerular (Kf) teria apenas um papel permissivo. Não são totalmente conhecidos os mecanismos através dos quais os diferentes fatores no DM são capazes de modificar a FG e seus determinantes. Fatores metabólicos, nutricionais e hormonais vêm sendo implicados como responsáveis pela promoção de hiperfiltração nos glomérulos ^(25, 151). A associação entre hiperglicemia e hiperfiltração glomerular vem sendo estudada já há algumas décadas ⁽¹⁷⁾ e foi comprovada tanto através de estudos com infusão de glicose ^(26, 152) como em estudos com infusão de insulina. O conteúdo protéico da dieta também é relacionado à FG. A ingestão de dietas hiperprotéicas promove hiperfiltração glomerular ^(67, 103, 131) e a diminuição da quantidade de proteínas ingeridas é capaz de reduzir a FG em pacientes com DM tipo 1 ^(10, 120). Um estudo recente demonstra que também a origem da proteína parece ser importante, já que as dietas isoprotéicas à base de galinha e de peixe são tão eficazes quanto as dietas hipoprotéicas em promover redução da hiperfiltração glomerular ⁽¹¹⁰⁾. A relação de diversas substâncias, entre elas alguns hormônios, com o aumento da FG nos pacientes com DM tipo 1 tem sido estudada ^(26, 151). Os efeitos do glucagon, do hormônio de crescimento, das prostaglandinas, do fator natriurético atrial e do sistema renina-angiotensina sobre a hemodinâmica renal foram analisados através de estudos de infusão destas substâncias ou do uso de bloqueadores (ou inibidores) das mesmas. Os resultados, porém, são contraditórios e até o momento não implicam inequivocamente algum deles, ao menos isoladamente, no mecanismo gerador de hiperfiltração.

Além dos fatores genéticos e ambientais (metabólicos e hemodinâmicos), outros fatores também têm sido associados ao desenvolvimento de nefropatia diabética. A associação entre a duração do DM e o desenvolvimento de nefropatia foi demonstrada em estudos prospectivos ^(30, 93). Pacientes com maior duração de DM são expostos por mais tempo às alterações do meio diabético, aumentando a chance de que apresentem complicações crônicas. Níveis mais elevados de EUA, ainda dentro da faixa normal, têm sido implicados na progressão para microalbuminúria ^(84, 85, 89, 112, 155), sendo que estes pacientes já apresentam lesões renais ⁽¹²¹⁾. É possível que os valores de EUA atualmente aceitos como de normoalbuminúria, em especial os próximos ao limite superior, já representam doença renal. O hábito de fumar foi relacionado ao desenvolvimento ⁽⁸⁹⁾ e à progressão da nefropatia diabética ^(21, 125). O tabagismo está relacionado ao aumento da concentração de carboxihemoglobina e fibrinogênio e também ao aumento da agregação plaquetária, podendo levar à hipóxia tecidual e a dano vascular ⁽¹⁰¹⁾. O hábito de fumar pode, ainda, levar a aumento dos níveis pressóricos, afetando a hemodinâmica renal ⁽⁴⁹⁾. Níveis mais elevados de lipídios ⁽³⁰⁾ também têm sido implicados no desenvolvimento da nefropatia diabética. O aumento dos lipídios provavelmente leva à glomeruloesclerose. Já foi demonstrada a presença de monócitos repletos de lipídios no mesângio e proliferação de células mesangiais em pacientes com níveis elevados de colesterol ⁽³⁵⁾. Também a retinopatia tem sido associada à nefropatia diabética ^(79,89), talvez por apresentarem mecanismos patogênicos em comum ⁽⁷⁶⁾. Por último, em alguns estudos, a baixa estatura foi relacionada ao desenvolvimento de doença renal diabética ^(79,117).

A nefropatia diabética é uma importante complicação por sua prevalência, morbidade e mortalidade associadas. A fase de microalbuminúria, que já representa a existência de doença renal, é potencialmente reversível, embora não existam ensaios clínicos de longa duração. Na fase de nefropatia clínica existe apenas a possibilidade de se postergar a instalação da insuficiência renal. Até o presente momento, não existem marcadores que permitam identificar quais os pacientes predispostos ao desenvolvimento de nefropatia. A caracterização dos fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética permitiria a identificação precoce dos pacientes susceptíveis e medidas de intervenção terapêutica intensivas, como a melhora do controle metabólico e da pressão arterial e a manipulação protéica da dieta, seriam direcionadas a estes indivíduos. Além disto, a identificação dos fatores de risco permitirá que os mecanismos patogênicos da nefropatia e das outras complicações sejam melhor conhecidos.

OBJETIVOS

1. Analisar prospectivamente os fatores associados ao desenvolvimento de microalbuminúria e macroalbuminúria em uma coorte de pacientes com diabetes melito tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos.

2. Analisar prospectivamente os fatores associados ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica na mesma coorte.

3. Analisar prospectivamente a evolução da EUA , dos níveis de pressão arterial sistêmica e da FG na mesma coorte.

4. Avaliar prospectivamente o desenvolvimento de complicações crônicas do diabetes melito na mesma coorte .

PACIENTES E MÉTODOS

Delineamento do Estudo

Foi realizado um estudo de coorte observacional em um grupo de pacientes com DM tipo 1, considerando-se como desfechos o desenvolvimento de microalbuminúria (EUA entre 20 e 200 $\mu\text{g}/\text{min}$) ou macroalbuminúria (EUA $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$) ou de hipertensão arterial sistêmica (níveis de pressão arterial sistólica $\geq 140 \text{ mmHg}$ e/ou pressão arterial diastólica $\geq 90 \text{ mmHg}$). Os pacientes foram avaliados no início do estudo e em diversos momentos ao longo do período de acompanhamento em relação aos seguintes parâmetros:

- * medida da EUA,
- * níveis de pressão arterial sistêmica ,
- * medida da FG,
- * índices de controle metabólico,
- * presença de retinopatia, vasculopatia periférica, neuropatia periférica e neuropatia autonômica.

Pacientes

Foram estudados pacientes com DM tipo 1, atendidos no ambulatório do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que preencheram os critérios de inclusão e que concordaram em participar do estudo. Os pacientes ingressaram no estudo em dois períodos: de 1986 a 1989 (n=21) e de 1990 a 1992 (n=13).

O diagnóstico de DM tipo 1 foi estabelecido de acordo com os seguintes critérios: início do quadro antes dos 40 anos de idade, apresentação de pelo menos um episódio de cetoacidose diabética e/ou cetonemia e necessidade inequívoca do uso de insulina para a manutenção da vida dentro de 5 anos após o diagnóstico de DM ⁽³⁾.

Para o ingresso no estudo, foram definidos os seguintes critérios: DM tipo 1 com mais do que 1 ano de duração, idade superior a 18 anos, pressão arterial sistêmica < 140/90 mmHg em pelo menos duas aferições ^(47, 141) e EUA < 20 µg/min ⁽⁵⁴⁾ em pelo menos duas ocasiões. Até o ano de 1989, o valor utilizado como critério para normoalbuminúria foi a presença de EUA < 30 µg/min ⁽¹⁴⁶⁾. Foram excluídos os pacientes com história ou evidência de cardiopatia isquêmica, avaliada no teste ergométrico, doença renal de qualquer natureza, neuropatia autonômica, alcoolismo ou obesidade, definida como a presença de índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² ⁽¹²⁾.

Inicialmente, os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica que incluiu anamnese [presença de tabagismo atual ou passado (1 ou mais cigarros/dia por 6 meses), história de hipertensão arterial sistêmica (HAS), de DM e de nefropatia diabética em familiares de 1º grau (pai, mãe ou irmãos)], exame físico completo, medida da pressão arterial, fundoscopia direta sob midríase, palpação de pulsos periféricos, exame neurológico periférico e testes cardiovasculares autonômicos.

Os pacientes foram orientados quanto à dieta, de acordo com as recomendações da Associação Americana de Diabetes ⁽⁴⁾. Todos os pacientes realizaram revisões médicas periódicas e monitorização domiciliar da glicemia capilar a intervalos variáveis. Quando era detectado um período de mau controle glicêmico, eram pesquisadas as possíveis causas de descompensação, intensificada a auto-monitorização domiciliar e realizados os ajustes necessários nas doses de insulina. Durante o estudo, além das revisões médicas periódicas, os pacientes foram submetidos às avaliações relacionadas aos objetivos do presente trabalho. Estas avaliações eram realizadas em períodos de razoável controle glicêmico (glicemia de jejum < 200 mg/dl) e constavam de avaliação clínica, como no início do estudo, de medida da FG e de uma avaliação laboratorial básica com realização de glicemia de jejum, glico-hemoglobina, colesterol, triglicerídeos, uréia, creatinina, hemograma, exame qualitativo de urina, urocultura e medida em urina de 24 h de creatinina, uréia, albumina e sódio. Durante o período de acompanhamento, os pacientes foram atendidos apenas pelos pesquisadores envolvidos (M.J.A., J.L.G., M.P. e M.L.A.C.)

Métodos

A medida da FG foi realizada através da técnica de injeção única de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (5,55 MBq), segundo Chantler e Barrat ⁽²⁰⁾, com coletas de sangue venoso nos tempos 0, 120, 180 e 240 minutos, conforme padronizado previamente. O coeficiente de variação (CV) do método é de 11,7% ^(7, 46). De acordo com as medidas da FG, os pacientes foram classificados em hiperfiltrantes ($\text{FG} \geq 134 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ou normofiltrantes ($\text{FG} < 134 \text{ ml/min/1,73m}^2$). O valor de $134 \text{ ml/min/1,73m}^2$ foi calculado em um grupo de indivíduos normais ($n=20$), com idade semelhante a dos pacientes aqui estudados ($31,7 \pm 6,4$ anos; 25 a 44 anos), a partir do valor médio de FG ($114,4 \text{ ml/min/1,73m}^2$; variação 102,6 a $136,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$), acrescido de 2 desvios-padrão ($9,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$), conforme descrito previamente ^(7, 48). Somente foram consideradas as medidas de FG realizadas quando a glicemia de jejum, coletada no início do exame, era inferior a 200 mg/dl.

A dosagem da albumina urinária foi realizada em urina de 24 h, por técnica de radioimunoensaio, utilizando-se "kit" comercial ("Albumin Double Antibody, Diagnostic Product Corporation"; CV inter-ensaio 2,3 a 3,5% e CV intra-ensaio 2,8 a 3,2%). O coeficiente médio de variação intra-individual, previamente determinado, foi de $29,8 \pm 6,9\%$ ⁽⁷⁾. Os pacientes foram orientados verbalmente e receberam instruções por escrito para que anotassem o horário exato (horas e minutos) da primeira urina da manhã (urina desprezada: início da coleta) e para que coletassem toda a urina das próximas micções, até a primeira urina do dia subsequente, anotando novamente o

horário (urina incluída: término da coleta). O resultado foi calculado em $\mu\text{g}/\text{min}$. As pacientes do sexo feminino estavam fora de seu período menstrual. Todos os pacientes realizaram no mínimo 2 coletas de urina de 24 h a cada avaliação periódica. Para a análise dos dados, foi utilizado o valor da EUA correspondente ao do dia da realização da medida da FG. As dosagens foram realizadas em urina estéril (urocultura negativa). A coleta de urina de 24 h foi considerada adequada quando as medidas de creatinina urinária, na mesma amostra, foram entre 700 e 1500 mg nos pacientes do sexo feminino e entre 1000 e 1800 mg nos pacientes do sexo masculino ⁽⁷²⁾.

A dosagem da glico-hemoglobina (HbA_{1c}) foi realizada através do método de cromatografia de troca iônica em micro-colunas (Labtest Sistemas para Diagnósticos; valores de referência de 5,3 a 8,0%; CV intra-ensaio 4,1 a 5,8%) ⁽¹⁴⁴⁾. A uréia urinária foi medida pelo método enzimático U.V., usando-se “kit” comercial (Labtest Sistemas para Diagnósticos) ⁽¹³⁴⁾. A glicemia foi medida pelo método da glicose-oxidase ⁽¹⁴³⁾, o colesterol e os triglicerídeos foram medidos por método enzimático ^(2,86), a creatinina foi determinada pela reação de Jaffé ⁽⁴⁰⁾ e o sódio por fotometria de chama ⁽¹²⁷⁾.

A pressão arterial foi medida na posição sentada, após 10 minutos de repouso, com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, manguito 25 x 12 cm, nas fases I e V de Korotkoff, sendo as leituras feitas o mais próximo da marcação de 2 mm na escala ⁽⁴⁷⁾. A pressão arterial média (PAM) foi calculada através da fórmula: [pressão arterial diastólica (PAD) x 2 + pressão arterial sistólica (PAS)] / 3. Foi utilizada a média de 2 aferições.

A presença de retinopatia foi avaliada pelos pesquisadores através de exame oftalmoscópico direto sob midríase e achados duvidosos foram confirmados por um oftalmologista. A retinopatia foi definida como presente se o paciente apresentasse alterações não-proliferativas, caracterizadas pela presença de microaneurismas (associados ou não a micro-hemorragias, alterações venosas, exsudatos duros ou algodonosos), ou se o paciente apresentasse lesões proliferativas (neoformação vascular) e definida como ausente se estas alterações não fossem observadas.

A presença de vasculopatia periférica foi avaliada através da palpação dos pulsos pediosos e poplíteos.

A presença de neuropatia periférica foi aferida através da avaliação dos reflexos tendinosos profundos (reflexos aquileu e patelar), da sensibilidade vibratória no maléolo externo e no primeiro pododáctilo, utilizando-se diapazão-128 ciclos/s e da presença de sintomas compatíveis.

Foram realizados cinco testes cardiovasculares autonômicos, 3 com medidas de frequência cardíaca (resposta da frequência cardíaca à respiração profunda, ao ortostatismo e à manobra de Valsalva) e 2 com medidas de pressão arterial (resposta da pressão arterial ao ortostatismo e à força manual sustentada-"handgrip"), conforme descrito e padronizado por Ewing ⁽³⁹⁾. Foi caracterizada a presença de neuropatia autonômica se o paciente apresentasse 2 ou mais testes alterados.

Análise Estatística

As características dos pacientes, quando classificados em grupos, foram analisadas pelo teste exato de Fisher ou qui-quadrado (variáveis qualitativas) e pelo teste *t* de Student emparelhado ou não emparelhado (variáveis quantitativas). Para a análise das variáveis quantitativas que apresentaram distribuição não normal, foram utilizados os testes não paramétricos de Wilcoxon e teste U de Mann-Whitney.

Na avaliação das alterações da EUA, FG, PAS, PAD e PAM através do tempo, foi determinada a regressão linear simples ($y = a + bx$) de cada paciente e, então, calculada a média das declividades (*b*) para cada uma das variáveis acima. Estes valores foram considerados como a alteração das variáveis ao longo do tempo, fornecendo o resultado em $\mu\text{g}/\text{min}/\text{mês}$ para a EUA, $\text{ml}/\text{min}/\text{mês}$ para a FG e em $\text{mmHg}/\text{mês}$ para PAS, PAD e PAM. A significância destas alterações (b_{EUA} , b_{FG} , b_{PAS} , b_{PAD} e b_{PAM}) foi avaliada através do teste *t* para uma amostra.

A presença de nefropatia diabética (microalbuminúria ou macroalbuminúria), HAS, retinopatia, neuropatia periférica e neuropatia autonômica ao final do estudo foi expressa como incidência densidade, onde cada paciente contribuiu de maneira proporcional ao seu período de acompanhamento (n° . de casos/ n° . de pacientes-ano em risco), e como incidência cumulativa ^(43,62).

A correlação linear simples entre as variáveis foi medida através do coeficiente de correlação de Pearson.

A análise da contribuição relativa de diferentes fatores (variáveis independentes) sobre os níveis de EUA ao final do estudo, sobre os valores de PAM ao final do estudo e sobre a alteração da FG durante o período de seguimento (variáveis dependentes) foi realizada através de análise de regressão linear múltipla (método “stepwise”). O desenvolvimento de nefropatia diabética ao final do estudo (variável dependente) foi analisado através de regressão logística múltipla (método “stepwise backward Wald”).

Nas análises de regressão linear múltipla, a escolha das variáveis independentes foi realizada a partir da avaliação dos coeficientes de correlação linear simples entre a variável dependente e as variáveis potencialmente relacionadas, a partir dos resultados obtidos na análise univariada das características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados ou com base nos possíveis fatores patogênicos.

Na análise de regressão logística múltipla a escolha das variáveis independentes foi feita a partir dos resultados do teste exato de Fisher ou qui-quadrado, dos resultados da regressão logística simples (utilizando-se como critério de seleção $p < 0,20$) ou dos possíveis fatores envolvidos na patogênese da nefropatia diabética.

Os valores de EUA sofreram transformação logarítmica para as análises de correlação e de regressão linear simples e múltipla. Após o cálculo do bEUA, os dados foram convertidos através de função exponencial.

Os resultados foram expressos como média \pm desvio-padrão ou como média geométrica e variação (limites máximo e mínimo) para os valores de EUA. Foram

utilizados testes bicaudais e o nível de significância adotado foi de 5%. Para a análise dos dados foi utilizado o programa estatístico “Statistical Package for Social Sciences - Professional Statistics™” 7.5.

Considerações Éticas

Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo sido obtido consentimento informado de todos os pacientes avaliados (Apêndice 1).

RESULTADOS

Descrição da amostra

Foram estudados 34 pacientes com DM tipo 1, cujas características clínicas estão expressas na Tabela I (Apêndice 2). Os pacientes apresentavam uma média de idade de cerca de 32 anos e aproximadamente 60% destes era do sexo masculino. A maioria dos pacientes apresentava tabagismo [atual (32,4%) ou passado (26,5%)]. Todos estes pacientes fumavam cigarros. Entre os fumantes atuais, a média era de $15,1 \pm 5,6$ cigarros/dia (6 a 20) durante $20,8 \pm 6,7$ anos (6 a 27) e, entre os que fumaram no passado, de $14,3 \pm 11,2$ cigarros/dia (3 a 40) durante $17,1 \pm 10,3$ anos (1 a 35). Os pacientes que tinham o hábito de fumar no passado, estavam sem fumar há cerca de 10 anos, em média. Com relação à duração do DM no início do estudo, os pacientes apresentavam cerca de 7 anos de duração de doença. Entre os pacientes estudados, 3 apresentavam mais do que 15 anos de duração do DM no início do estudo (17,0; 24,2 e 25,2 anos), sendo que os pacientes com a maior duração do DM no início do estudo (24,2 e 25,2 anos) tiveram o diagnóstico de DM aos 5 e 4 anos de idade,

respectivamente. Cerca de 60% da amostra estudada referia história de HAS em pelo menos um familiar de primeiro grau e, em aproximadamente 25% dos pacientes, a história familiar de DM era positiva.

Todos os pacientes possuíam valores de creatinina sérica normais: $0,92 \pm 0,16$ mg/dl (0,6 - 1,2).

Tabela I. Características clínicas no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1.

n	34
IDADE (anos)	31,7 ± 6,5 (22,4 - 48,7)
SEXO (masculino/feminino)	20/14
IMC (kg/m ²)	23,4 ± 2,5 (15,9 - 29,6)
HÁBITO DE FUMAR (atual/passado/nunca)	11/9/14
DURAÇÃO DO DM (anos)	7,1 ± 5,5 (1,5 - 25,2)
HISTÓRIA FAMILIAR DE HAS (presente/ausente)	20/14
HISTÓRIA FAMILIAR DE DM (presente/ausente)	9/25

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou como número de pacientes com a característica estudada.

DM: diabete melito

IMC: índice de massa corporal

HAS: hipertensão arterial sistêmica

Três pacientes do sexo feminino (M.G.K., R.N.A. e R.S.) apresentavam o diagnóstico de hipotireoidismo primário por tireoidite de Hashimoto e estavam em tratamento com levotiroxina. As pacientes se apresentavam clínica e laboratorialmente eutireoidéias durante a avaliação. Um paciente do sexo masculino (E.K.) apresentava bócio multinodular atóxico, sem tratamento suplementar ou supressivo com hormônio da tireóide. Uma paciente (M.F.R.) teve o diagnóstico de doença celíaca 7 anos após o ingresso no estudo. Esta paciente foi acompanhada por 10 anos e apresentou excelente resposta ao tratamento dietético. Três pacientes femininas (M.E.P., M.G.K. e S.M.T.) utilizaram contraceptivos orais em algum período do estudo e três pacientes (M.F.R., N.U. e S.M.T.) tiveram 4 gestações, normais e a termo, durante o período de acompanhamento. Não foram realizadas medidas de EUA e de FG durante o período gestacional ou de aleitamento.

Os pacientes utilizavam uma dose de insulina ao dia (10 pacientes) ou duas doses ao dia (24 pacientes). Durante o período de gestação, as pacientes receberam tratamento intensificado, com três ou mais doses diárias de insulina.

O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de $8,4 \pm 2,1$ anos (4,1 a 11,2). O paciente (S.S.) que apresentava a menor duração de DM no início do estudo (1,5 anos) foi acompanhado por um período de 4,8 anos. Ao final do estudo, considerando-se todos os pacientes estudados, a duração do DM foi de $15,3 \pm 6,1$ anos (6,3 a 34,9). Quatro pacientes (S.S., E.K., S.M.T e A.L.C.) terminaram o estudo com

menos do que 10 anos de duração do DM tendo, na última avaliação, 6,3; 7,7; 8,8 e 9,7 anos de duração do DM, respectivamente.

Durante o estudo, os pacientes foram avaliados $5,7 \pm 2,6$ vezes (2 a 11), quando consideradas as medidas da FG. Apenas uma paciente (T.V.S) realizou somente 2 medidas de FG, com intervalo de 8,3 anos entre elas.

Entre os 34 pacientes analisados, um paciente (D.R.), que ingressou no estudo em 1986, faleceu durante o período de seguimento. Suas características clínicas e laboratoriais no início do período de acompanhamento eram: idade de 26 anos, sexo masculino, IMC de $21,2 \text{ kg/m}^2$, ausência de hábito de fumar, duração do DM de 4 anos, presença de história familiar de HAS e de DM, níveis pressóricos de 120/80 mmHg, creatinina de 1,0 mg/dl, HbA_{1c} de 12,5%, colesterol de 143 mg/dl, triglicerídeos de 106 mg/dl, FG de $104,1 \text{ ml/min/1,73m}^2$ e EUA de $1,6 \text{ }\mu\text{g/min}$. Apresentava retinopatia não proliferativa e ausência de macrovasculopatia, neuropatia periférica e neuropatia autonômica. O paciente foi acompanhado por um período de 6 anos e a causa do óbito foi cetoacidose diabética. A última avaliação do paciente ocorreu 13 meses antes da data do falecimento. Não houve desenvolvimento de nefropatia diabética (microalbuminúria ou macroalbuminúria) ou de hipertensão arterial sistêmica durante o período de seguimento. Não houve piora da retinopatia e não foram observadas evidências clínicas de doença vascular periférica ou de neuropatia periférica ou autonômica.

Avaliação dos pacientes com DM tipo 1 no início e no final do estudo

Na Tabela II estão descritas as características clínicas e laboratoriais avaliadas no início e no final do estudo. A pressão arterial aumentou de forma significativa durante o período de acompanhamento, considerando-se os valores de PAS, PAD e PAM (Figura 1), sendo que 7 pacientes se tornaram hipertensos ao final do estudo. Nenhum paciente recebeu drogas anti-hipertensivas durante o período de acompanhamento. Retirando-se da análise estes 7 pacientes, a elevação dos níveis pressóricos ao final do estudo permaneceu significativa ($p < 0,001$). Os níveis da HbA_{1c} diminuíram aproximadamente 17,5% ao final do estudo e foram 2,5% mais elevados do que o limite superior dos valores de referência da técnica utilizada. A média de todas as medidas de HbA_{1c} realizadas durante o estudo foi $9,0 \pm 1,3\%$ (5,8 - 12,1), estando este valor 12,5% acima do limite superior dos valores de referência da técnica utilizada. Não houve alteração nos níveis do colesterol e dos triglicérides. A uréia em urina de 24 h aumentou significativamente, em cerca de 21% ao final do estudo. Os níveis de sódio urinário não apresentaram modificações. As medidas da FG se alteraram de forma significativa ao final do período de seguimento, com uma redução média aproximada de 15% (Figura 2). A EUA aumentou de forma significativa no final do estudo (Figura 3). Apenas uma paciente (R.N.A), que ingressou no estudo em 1986, apresentava EUA superior a 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ no início do estudo (EUA = 21,6 $\mu\text{g}/\text{min}$). A exclusão desta paciente da análise não alterou estes resultados. Dos 34 pacientes estudados, 4 desenvolveram nefropatia diabética, sendo que 3 se tornaram microalbuminúricos e 1

macroalbuminúrico. Quando estes pacientes foram excluídos da análise, não foi observada diferença significativa entre os valores iniciais e finais de EUA.

A incidência densidade de HAS foi de 2,5 casos/100 pacientes-ano. Este valor corresponde a uma incidência cumulativa de 20,6%. A incidência densidade de nefropatia diabética foi de 1,4 casos/100 pacientes-ano e a incidência cumulativa de 11,8%.

Tabela II. Características clínicas e laboratoriais no início e no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 (n=34).

	INÍCIO	FINAL	<i>p</i>
PAS (mmHg)	112,5 ± 12,6 (80 - 134)	128,1 ± 15,0 (100 - 160)	<0,001
PAD (mmHg)	72,5 ± 9,6 (52 - 88)	84,3 ± 11,0 (60 - 108)	<0,001
PAM (mmHg)	86,02 ± 9,60 (61,3 - 110,0)	99,44 ± 11,48 (75,0 - 123,0)	<0,001
HbA ₁ (%)	9,9 ± 2,0 (5,0 - 13,3)	8,2 ± 1,5 (5,2 - 14,1)	<0,001
COLESTEROL (mg/dl)	180,8 ± 48,5 (87 - 295)	185,5 ± 37,6 (134 - 274)	0,588
TRIGLICERÍDEOS (mg/dl)	77,7 ± 35,3 (40 - 183)	81,9 ± 35,1 (45 - 200)	0,579
URÉIA URINÁRIA* (g/24h)	21,53 ± 7,31 (10,0 - 34,8)	26,03 ± 10,14 (6,0 - 47,0)	0,016
SÓDIO URINÁRIO (mEq/24h)	193,5 ± 73,6 (103 - 385)	174,7 ± 53,2 (72 - 254)	0,192
FG (ml/min/1,73m ²)	136,15 ± 28,82 (84,9 - 187,8)	115,93 ± 21,13 (68,9 - 164,9)	<0,001
EUA (µg/min)	3,94 (0,1 - 21,6)	7,53 (0,5 - 1190)	0,029

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou média geométrica (variação) para EUA.

DM: diabetes melito

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

HbA₁: glico-hemoglobina

FG: filtração glomerular

EUA: excreção urinária de albumina

* n=30

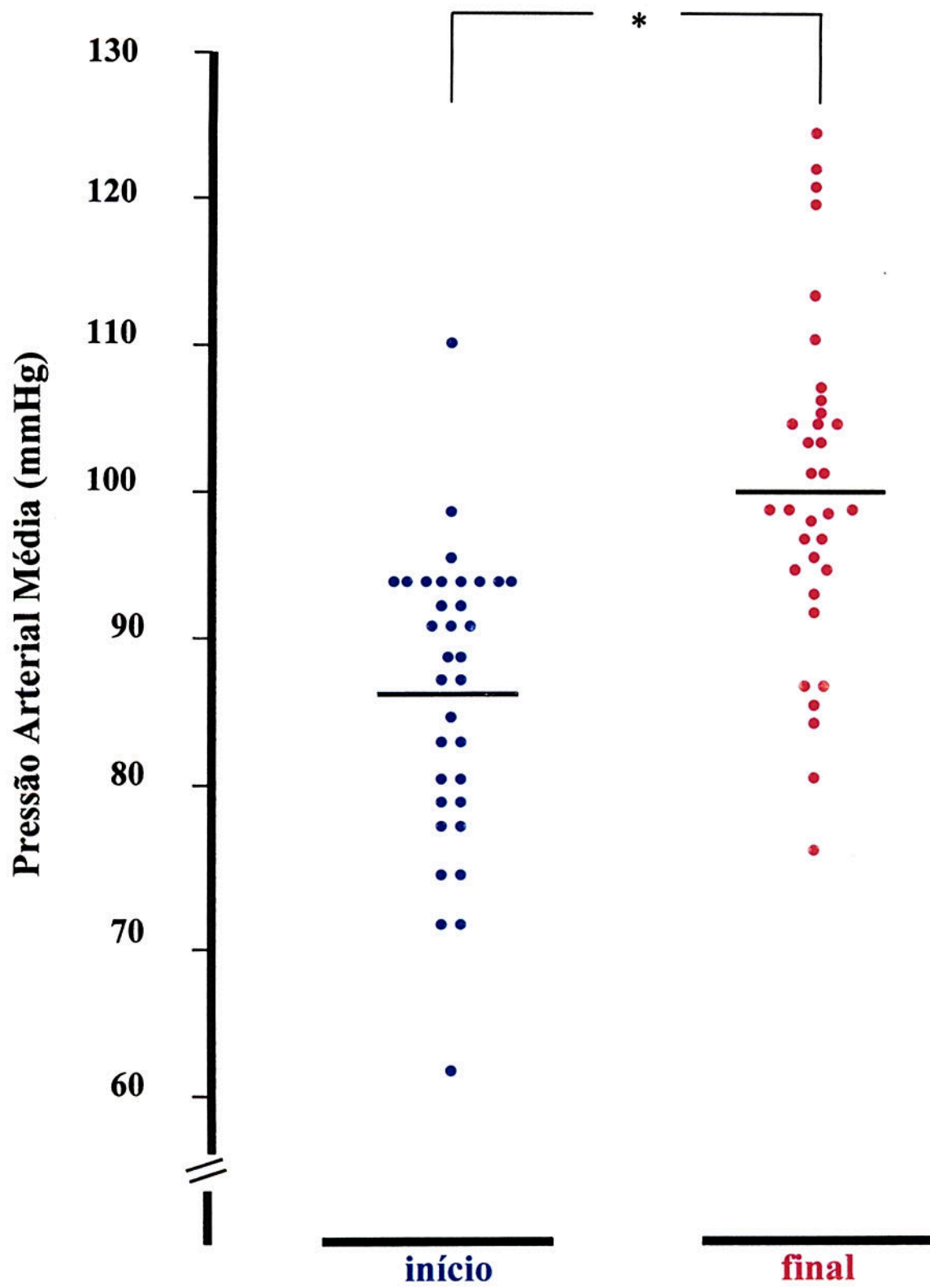


Figura 1. Níveis de PAM no início e no final do estudo dos 34 pacientes com DM tipo 1.

As barras horizontais indicam os valores médios.
 * $p < 0,001$.

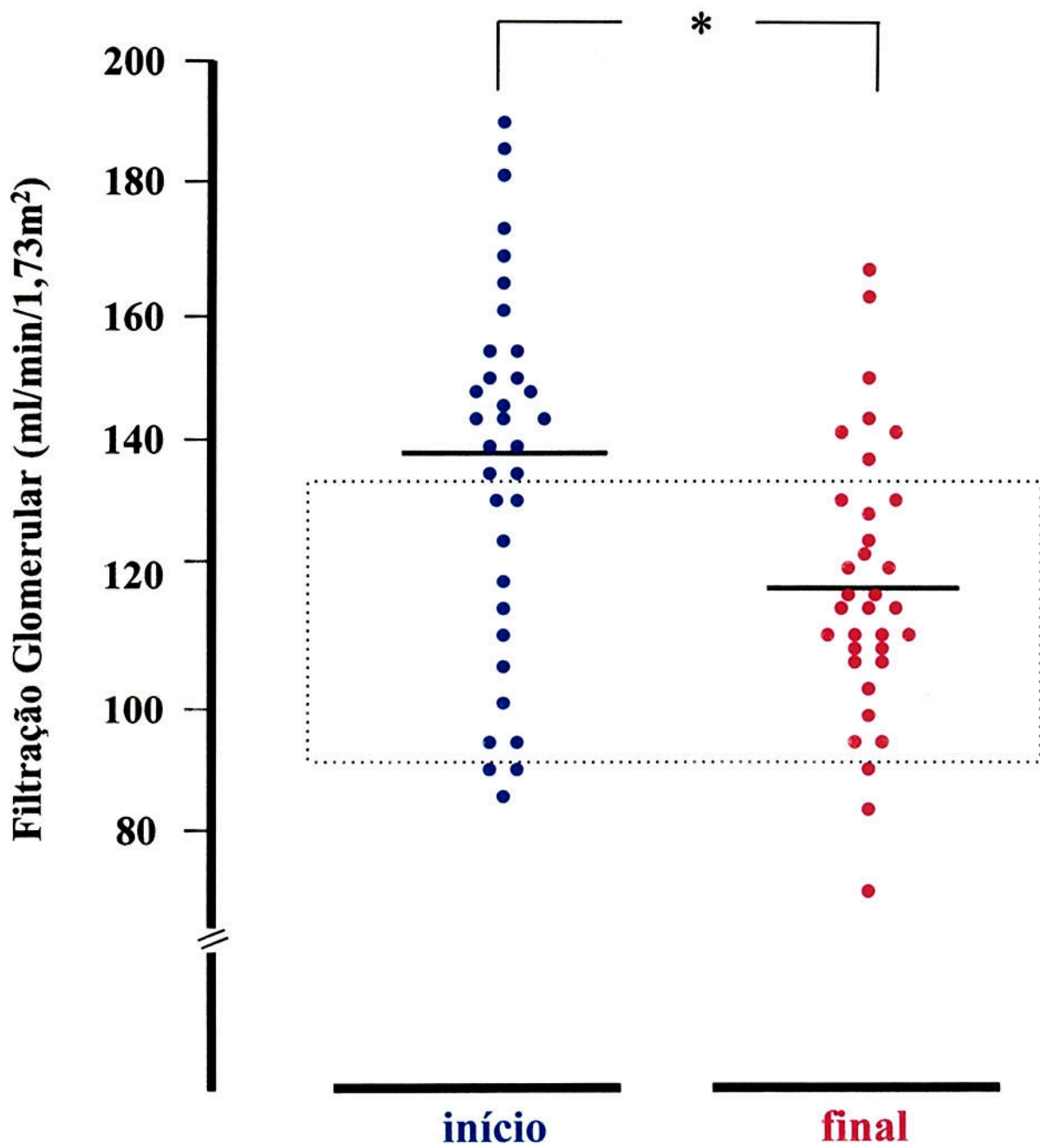


Figura 2. Valores de FG no início e no final do estudo dos 34 pacientes com DM tipo 1.

As barras horizontais indicam os valores médios.

⋯ = valores normais da FG (média ± 2 desvios-padrão).

* $p < 0,001$

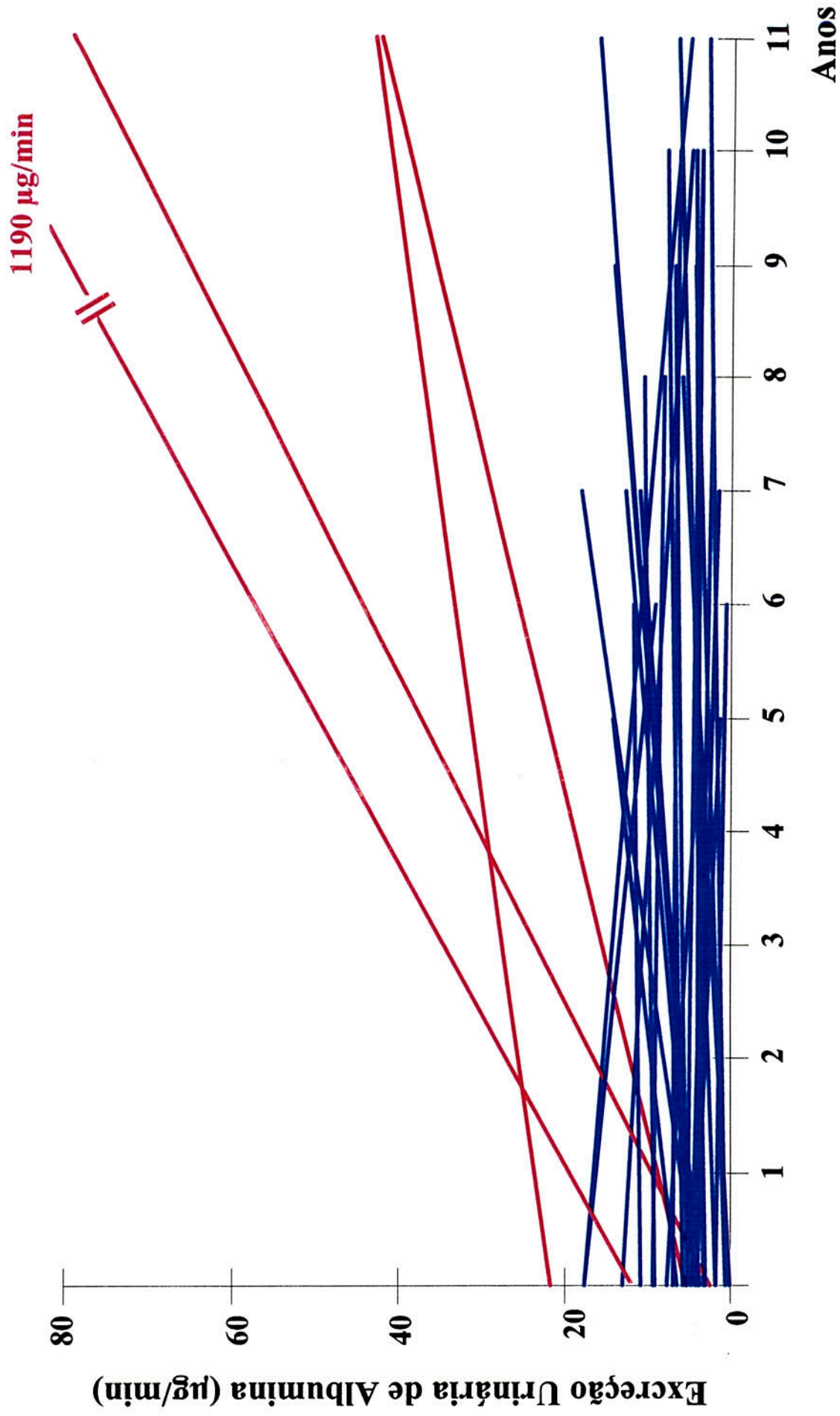


Figura 3. Valores de excreção urinária de albumina no início e no final do estudo dos 34 pacientes.

Avaliação das complicações crônicas nos pacientes com DM tipo 1

As complicações crônicas associadas ao DM foram avaliadas durante o estudo (Tabela III). No início do período de acompanhamento, a prevalência de retinopatia foi 20,6%, sendo que 4 pacientes apresentavam retinopatia não-proliferativa (C.O., D.O.P., D.R. e T.V.S.) e 3 pacientes retinopatia proliferativa (L.C.K., R.N.A. e R.Q.S.) Vinte e sete pacientes apresentavam exame de fundo de olho normal. Quando as características iniciais dos pacientes com e sem retinopatia no início do estudo foram comparadas, não foi observada diferença em relação à idade, sexo, IMC, duração do DM, história familiar de HAS e de DM, níveis pressóricos, controle metabólico, sódio e uréia urinários, valores de FG e de EUA. No início do estudo, o número de pacientes que apresentavam história de tabagismo atual ou passado foi maior nos pacientes com retinopatia do que nos pacientes sem retinopatia ($p=0,02$). Ao final do período de seguimento, o número de pacientes com retinopatia não aumentou de forma significativa, mas 5 pacientes com exame de fundo de olho previamente normal evoluíram para retinopatia não-proliferativa. A prevalência de retinopatia ao final do estudo foi 35,3%. A incidência densidade foi 2,2 casos/100 pacientes-ano e a incidência cumulativa, ao final de 8 anos de acompanhamento, foi 18,5%. Não se evidenciou presença de vasculopatia periférica no início ou no final do período de acompanhamento. A frequência de neuropatia periférica foi significativamente maior ao final do estudo. No início do período de acompanhamento todos os pacientes apresentavam ausência de neuropatia periférica e, ao final do estudo, 21 pacientes

apresentaram esta complicação. A incidência densidade de neuropatia periférica foi 7,4 casos/100 pacientes-ano e a incidência cumulativa 61,8%. A frequência de neuropatia autonômica também aumentou de forma significativa ao final do período de acompanhamento, sendo que 5 pacientes apresentaram testes alterados. A incidência densidade de neuropatia autonômica foi 1,8 casos/100 pacientes-ano e a incidência cumulativa 15,2%.

Tabela III. Complicações crônicas associadas ao DM, no início e no final do estudo, dos pacientes com DM tipo 1 (n=34).

	INÍCIO	FINAL	<i>p</i>
RETINOPATIA (presente/ausente)	7/27	12/22	0,176
VASCULOPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	0/34	0/34	1,000
NEUROPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	0/34	21/13	<0,001
NEUROPATIA AUTONÔMICA* (presente/ausente)	0/33	5/28	0,025

DM: diabete melito

*n = 33

Avaliação dos pacientes com DM tipo 1 com e sem nefropatia diabética

Os pacientes que desenvolveram nefropatia diabética (n=4) foram comparados aos demais com relação às características clínicas e laboratoriais iniciais (Tabelas IV e V). Não foram observadas diferenças em relação à idade, sexo, altura, IMC, hábito de fumar, duração do DM, história familiar de HAS e de DM, presença de vasculopatia periférica, neuropatia periférica e neuropatia autonômica. Os pacientes que desenvolveram nefropatia diabética apresentavam retinopatia no início do estudo com maior frequência do que os pacientes que permaneceram normoalbuminúricos durante o estudo. O familiar com DM de um dos pacientes que desenvolveu nefropatia diabética durante o período de acompanhamento não era portador de doença renal diabética (Tabela IV). Os níveis de PAS, PAD e PAM, creatinina, HbA_{1c}, colesterol, triglicerídeos, uréia e sódio urinários, FG e EUA não foram significativamente diferentes entre os dois grupos (Tabela V).

Ao final do estudo (Tabelas VI e VII), quando comparados quanto à idade, presença de retinopatia, vasculopatia periférica e neuropatia periférica, não se observou diferença estatisticamente significante entre os pacientes com e sem nefropatia diabética. Os pacientes que desenvolveram nefropatia diabética apresentaram maior duração do DM e maior frequência de neuropatia autonômica ao final do estudo do que aqueles que permaneceram normoalbuminúricos (Tabela VI). Os valores de PAS, PAD, PAM, creatinina, HbA_{1c}, colesterol, triglicerídeos, uréia urinária, sódio urinário e FG não foram diferentes entre os dois grupos. Como

esperado, os níveis de EUA ao final do estudo foram significativamente maiores nos pacientes com nefropatia diabética ao final do período de acompanhamento (Tabela VII). Quando considerados na análise apenas os 3 pacientes que desenvolveram microalbuminúria, os valores de EUA permaneceram significativamente maiores ($p < 0,005$) nestes pacientes do que nos 30 pacientes que permaneceram normoalbuminúricos

Tabela IV. Características clínicas no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem nefropatia diabética ao final do estudo.

	COM NEFROPATIA	SEM NEFROPATIA	<i>p</i>
n	4	30	
IDADE (anos)	32,3 ± 3,4 (29,2 - 35,3)	31,7 ± 6,9 (22,4 - 48,7)	0,864
SEXO (masculino/feminino)	3/1	17/13	0,627
ALTURA (cm)	167,1 ± 14,6 (146,0 - 179,5)	170,0 ± 8,9 (151,0 - 194,0)	0,579
IMC (kg/m ²)	24,0 ± 2,7 (22,4 - 28,0)	22,2 ± 2,5 (15,9 - 29,6)	0,193
HÁBITO DE FUMAR (atual ou passado/nunca)	4/0	16/14	0,120
DURAÇÃO DO DM (anos)	11,7 ± 9,7 (4,0 - 25,2)	6,5 ± 4,6 (1,5 - 24,2)	0,074
HISTÓRIA FAMILIAR DE HAS (presente/ausente)	2/2	18/12	1,000
HISTÓRIA FAMILIAR DE DM (presente/ausente)	1/3	8/22	1,000
RETINOPATIA (presente/ausente)	3/1	4/26	0,021
VASCULOPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	0/4	0/30	1,000
NEUROPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	0/4	0/30	1,000
NEUROPATIA AUTONÔMICA (presente/ausente)	0/4	0/30	1,000

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou como número de pacientes com a característica estudada.

DM: diabete melito

HAS: hipertensão arterial sistêmica

IMC: índice de massa corporal

Tabela V. Características clínicas e laboratoriais no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem nefropatia diabética ao final do estudo.

	COM NEFROPATIA	SEM NEFROPATIA	<i>p</i>
n	4	30	
PAS (mmHg)	110,8 ± 9,4 (98 - 120)	112,7 ± 13,1 (80 - 134)	0,773
PAD (mmHg)	72,5 ± 5,0 (70 - 80)	72,5 ± 10,1 (52 - 88)	1,000
PAM (mmHg)	85,23 ± 5,89 (79,3 - 93,3)	86,12 ± 10,08 (61,3 - 110,0)	0,864
CREATININA (mg/dl)	0,80 ± 0,12 (0,7 - 0,9)	0,94 ± 0,15 (0,6 - 1,2)	0,092
HbA _{1c} (%)	11,5 ± 0,4 (10,9 - 11,9)	9,7 ± 2,1 (5,0 - 13,3)	0,103
COLESTEROL (mg/dl)	160,8 ± 56,3 (97 - 222)	183,5 ± 47,8 (87 - 295)	0,387
TRIGLICERÍDEOS (mg/dl)	59,3 ± 18,1 (40 - 82)	80,1 ± 36,5 (40 - 183)	0,273
URÉIA URINÁRIA (g/24h)	22,47 ± 11,41 (10,0 - 32,4) n=3	21,42 ± 7,03 (10,5 - 34,8) n=27	0,819
SÓDIO URINÁRIO (mEq/24h)	217,0 ± 126,8 (119 - 385)	190,3 ± 66,4 (103 - 348)	0,705
FG (ml/min/1,73m ²)	139,75 ± 34,64 (89,4 - 167,1)	135,68 ± 28,62 (84,9 - 187,8)	0,795
EUA (µg/min)	7,79 (2,4 - 21,6)	3,60 (0,1 - 17,5)	0,199

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou média geométrica (variação) para EUA.

DM: diabete melito

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

HbA_{1c}: glico-hemoglobina

FG: filtração glomerular

EUA: excreção urinária de albumina

Tabela VI. Características clínicas no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem nefropatia diabética ao final do estudo.

	COM NEFROPATIA	SEM NEFROPATIA	<i>p</i>
n	4	30	
IDADE (anos)	42,3 ± 2,8 (40 - 46,2)	39,8 ± 7,0 (28,3 - 55)	0,507
DURAÇÃO DO DM (anos)	21,4 ± 9,2 (15,2 - 34,9)	14,5 ± 5,2 (6,3 - 34,6)	0,029
RETINOPATIA (presente/ausente)	3/1	9/21	0,115
VASCULOPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	0/4	0/30	1,000
NEUROPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	4/0	17/13	0,144
NEUROPATIA AUTONÔMICA (presente/ausente)	3/1	2/27 n=29	0,007

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou como número de pacientes com a característica estudada.

DM: diabete melito

Tabela VII. Características clínicas e laboratoriais no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem nefropatia diabética ao final do estudo.

	COM NEFROPATIA	SEM NEFROPATIA	<i>p</i>
n	4	30	
PAS (mmHg)	130,5 ± 2,5 (128 - 134)	127,7 ± 16,0 (100 - 160)	0,391
PAD (mmHg)	85,0 ± 4,8 (80 - 88)	84,2 ± 11,6 (60 - 108)	0,893
PAM (mmHg)	100,00 ± 3,16 (96,0 - 103,0)	99,37 ± 12,20 (75,0 - 123,0)	0,919
CREATININA (mg/dl)	0,78 ± 0,05 (0,7 - 0,8)	0,81 ± 0,12 (0,6 - 1,1)	0,558
HbA ₁ (%)	7,8 ± 0,8 (6,9 - 8,8)	8,3 ± 1,6 (5,2 - 14,1)	0,548
COLESTEROL (mg/dl)	175,5 ± 34,5 (156 - 227)	186,8 ± 38,4 (134 - 274)	0,579
TRIGLICERÍDEOS (mg/dl)	99,8 ± 67,0 (61 - 200)	79,5 ± 29,8 (45 - 170)	0,591
URÉIA URINÁRIA (g/24h)	26,60 ± 11,62 (14,6 - 38,8)	24,63 ± 10,21 (6,0 - 47,0)	0,723
SÓDIO URINÁRIO (mEq/24h)	179,5 ± 36,4 (143 - 223)	174,1 ± 55,5 (72 - 254)	0,851
FG (ml/min/1,73m ²)	114,40 ± 16,03 (101,1 - 137,7)	116,13 ± 21,94 (68,9 - 164,9)	0,881
EUA (µg/min)	114,08 (42,1 - 1190)	5,24 (0,5 - 18,0)	<0,001

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou média geométrica (variação) para EUA.

DM: diabete melito

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

HbA₁: glico-hemoglobina

FG: filtração glomerular

EUA: excreção urinária de albumina

Avaliação dos pacientes com DM tipo 1 com e sem HAS

Foram comparadas as características clínicas e laboratoriais no início do estudo (Tabelas VIII e IX) dos pacientes que se tornaram hipertensos com as dos pacientes que não desenvolveram hipertensão. Não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição por sexo, IMC, hábito de fumar, duração do DM, história familiar de DM, presença de retinopatia, vasculopatia periférica, neuropatia periférica e neuropatia autonômica entre os grupos. A idade foi significativamente mais avançada nos pacientes que desenvolveram HAS. A história familiar de HAS foi positiva em cerca de 70% dos pacientes que se tornaram hipertensos e em cerca de 55% dos pacientes que permaneceram normotensos, sem diferença estatística entre os grupos (Tabela VIII). Os valores iniciais de PAS e PAD não foram diferentes entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram HAS. Os níveis de PAM no início do estudo foram significativamente maiores nos pacientes que se tornaram hipertensos. Os valores de creatinina, HbA_{1c}, colesterol, triglicérides, uréia e sódio urinários, FG e EUA no início do estudo não foram diferentes entre os grupos (Tabela IX).

Ao final do período de acompanhamento, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com e sem HAS com relação à duração do DM e à presença de retinopatia, vasculopatia periférica, neuropatia periférica ou neuropatia autonômica ao final do estudo. Os pacientes que apresentaram HAS permaneceram com a idade significativamente maior do que os que se mantiveram normotensos (Tabela X). Os níveis pressóricos foram significativamente maiores nos 7 pacientes

que desenvolveram hipertensão. Não houve diferença com relação aos valores de creatinina, níveis de HbA_{1c}, colesterol, triglicerídeos, uréia urinária, sódio urinário, FG e valores de EUA ao final do estudo entre os dois grupos (Tabela XI).

Tabela VIII. Características clínicas no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem hipertensão arterial sistêmica ao final do estudo.

	COM HAS	SEM HAS	<i>p</i>
n	7	27	
IDADE (anos)	38,9 ± 5,8 (30,3 - 48,7)	29,9 ± 5,4 (22,4 - 42,1)	<0,001
SEXO (masculino/feminino)	5/2	15/12	0,672
IMC (kg/m ²)	23,9 ± 3,0 (19,3 - 29,6)	22,0 ± 2,3 (15,9 - 28,0)	0,070
HÁBITO DE FUMAR (atual ou passado/ nunca)	4/3	16/11	1,000
DURAÇÃO DO DM (anos)	7,2 ± 5,5 (1,5 - 17,0)	7,1 ± 5,6 (2,2 - 25,2)	0,951
HISTÓRIA FAMILIAR DE HAS (presente/ausente)	5/2	15/12	0,672
HISTÓRIA FAMILIAR DE DM (presente/ausente)	3/4	6/21	0,348
RETINOPATIA (presente/ausente)	1/6	6/21	1,000
VASCULOPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	0/7	0/27	1,000
NEUROPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	0/7	0/27	1,000
NEUROPATIA AUTONÔMICA (presente/ausente)	0/7	0/27	1,000

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou como número de pacientes com a característica estudada.

DM: diabete melito

HAS: hipertensão arterial sistêmica

IMC: índice de massa corporal

Tabela IX. Características clínicas e laboratoriais no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem hipertensão arterial sistêmica ao final do estudo.

	COM HAS	SEM HAS	<i>p</i>
n	7	27	
PAS (mmHg)	119,1 ± 16,9 (90 - 134)	110,8 ± 11,0 (80 - 130)	0,120
PAD (mmHg)	78,3 ± 8,6 (62 - 88)	71,0 ± 9,5 (52 - 86)	0,074
PAM (mmHg)	92,85 ± 11,40 (71,3 - 110,0)	84,25 ± 8,47 (61,3 - 95,0)	0,033
CREATININA (mg/dl)	0,96 ± 0,20 (0,6 - 1,2)	0,91 ± 0,15 (0,7 - 1,2)	0,530
HbA _{1c} (%)	10,1 ± 2,4 (5,0 - 11,9)	9,9 ± 2,0 (6,2 - 13,3)	0,797
COLESTEROL (mg/dl)	197,0 ± 25,9 (160 - 241)	176,6 ± 52,4 (87 - 295)	0,162
TRIGLICERÍDEOS (mg/dl)	88,6 ± 36,0 (45 - 138)	74,9 ± 35,3 (40 - 183)	0,367
URÉIA URINÁRIA (g/24h)	23,80 ± 8,70 (12,0 - 34,5) n=7	20,83 ± 6,89 (10,0 - 34,8) n=23	0,149
SÓDIO URINÁRIO (mEq/24h)	238,3 ± 82,0 (131 - 348)	181,9 ± 68,1 (103 - 385)	0,070
FG (ml/min/1,73m ²)	152,31 ± 26,20 (118,4 - 184,4)	131,97 ± 28,41 (84,9 - 187,8)	0,096
EUA (µg/min)	5,44 (3,9 - 12,8)	3,63 (0,1 - 21,6)	0,639

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou média geométrica (variação) para EUA.

DM: diabetes melito

HAS: hipertensão arterial sistêmica

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

HbA_{1c}: glico-hemoglobina

FG: filtração glomerular

EUA: excreção urinária de albumina

Tabela X. Características clínicas no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem hipertensão arterial sistêmica ao final do estudo.

	COM HAS	SEM HAS	<i>p</i>
n	7	27	
IDADE (anos)	46,6 ± 5,7 (40,6 - 55,0)	38,5 ± 5,9 (28,3 - 51,3)	0,003
DURAÇÃO DO DM (anos)	14,6 ± 5,2 (6,3 - 22,4)	15,5 ± 6,4 (7,7 - 34,9)	0,722
RETINOPATIA (presente/ausente)	4/3	8/19	0,211
VASCULOPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	0/7	0/27	1,000
NEUROPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	4/3	17/10	1,000
NEUROPATIA AUTONÔMICA (presente/ausente)	1/6	4/22 n=26	0,568

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou como número de pacientes com a característica estudada.

DM: diabete melito

HAS: hipertensão arterial sistêmica

Tabela XI. Características clínicas e laboratoriais no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 com e sem hipertensão arterial sistêmica ao final do estudo.

	COM HAS	SEM HAS	<i>p</i>
n	7	27	
PAS (mmHg)	148,0 ± 9,1 (138 - 160)	122,9 ± 11,5 (100 - 138)	<0,001
PAD (mmHg)	98,3 ± 10,2 (80 - 108)	80,7 ± 7,9 (60 - 88)	<0,001
PAM (mmHg)	115,00 ± 7,90 (103,0 - 123,0)	95,41 ± 8,42 (75,0 - 111,0)	<0,001
CREATININA (mg/dl)	0,83 ± 0,10 (0,7 - 1,0)	0,80 ± 0,11 (0,6 - 1,1)	0,584
HbA _{1c} (%)	8,4 ± 1,1 (6,8 - 10,0)	8,2 ± 1,7 (5,2 - 14,1)	0,739
COLESTEROL (mg/dl)	201,4 ± 42,6 (163 - 274)	184,8 ± 38,7 (134 - 274)	0,214
TRIGLICERÍDEOS (mg/dl)	73,3 ± 43,8 (45 - 170)	84,2 ± 33,1 (46 - 200)	0,474
URÉIA URINÁRIA (g/24h)	27,80 ± 12,26 (12,0 - 47,0)	24,10 ± 9,73 (6,0 - 47,0)	0,402
SÓDIO URINÁRIO (mEq/24h)	172,4 ± 70,2 (72 - 251)	175,3 ± 49,6 (80 - 254)	0,901
FG (ml/min/1,73m ²)	112,44 ± 32,22 (68,9 - 164,9)	116,83 ± 17,98 (89,3 - 162,9)	0,739
EUA (µg/min)	6,06 (1,2 - 18,0)	7,97 (0,5 - 1190,0)	0,848

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou média geométrica (variação) para EUA.

DM: diabetes melito

HAS: hipertensão arterial sistêmica

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

HbA_{1c}: glico-hemoglobina

FG: filtração glomerular

EUA: excreção urinária de albumina

Avaliação dos pacientes com DM tipo 1 com e sem hiperfiltração glomerular

De acordo com os valores de FG determinados no início do estudo, os pacientes foram divididos em hiperfiltrantes (61,8%) e normofiltrantes (38,2%). Os grupos foram comparados com relação às características iniciais (Tabelas XII e XIII). Não houve diferença significativa entre os pacientes hiperfiltrantes e normofiltrantes em relação à idade, sexo, IMC, hábito de fumar, duração do DM, história familiar de HAS, presença de retinopatia, vasculopatia periférica, neuropatia periférica e neuropatia autonômica (Tabela XII). Na Tabela XIII estão descritos os valores iniciais de pressão arterial, HbA_{1c}, colesterol, triglicerídeos, uréia e sódio urinários, FG e EUA. Por definição, os valores de FG diferiram significativamente entre os grupos de pacientes estudados, assim como os valores de sódio em urina de 24 h. Quando calculada a depuração fracional de sódio (depuração renal de sódio/FG) nos pacientes hiperfiltrantes ($0,72 \pm 0,26$) e nos pacientes normofiltrantes ($0,89 \pm 0,22$), não se observou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Foram comparadas as características clínicas e laboratoriais dos pacientes hiperfiltrantes e normofiltrantes ao final do período de acompanhamento (Tabela XIV e XV). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à idade, duração do DM, presença de retinopatia, vasculopatia periférica, neuropatia periférica e neuropatia autonômica ao final do estudo (Tabela XIV). Os valores de pressão arterial sistêmica, HbA_{1c}, colesterol, triglicerídeos, uréia e sódio urinários e EUA não foram significativamente diferentes entre os pacientes com e sem

hiperfiltração glomerular. Os valores de FG permaneceram significativamente maiores nos pacientes hiperfiltrantes (Tabela XV). O número de medidas de FG realizadas nos pacientes hiperfiltrantes [6,1 ± 2,9 vezes (2-11)] e normofiltrantes [4,9 ± 1,7 vezes (3-9)] durante o período de acompanhamento foi semelhante ($p=0,133$).

O número de pacientes que desenvolveu nefropatia diabética no grupo de pacientes hiperfiltrantes e normofiltrantes não foi diferente (3 vs 1; $p>0,05$). Em relação ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, 4 pacientes hiperfiltrantes e 1 paciente normofiltrante desenvolveram HAS ($p>0,05$).

Tabela XII. Características clínicas no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes e normofiltrantes.

	HIPERFILTRANTES	NORMOFILTRANTES	<i>p</i>
n	21	13	
IDADE (anos)	31,9 ± 6,2 (23,1 - 48,7)	31,5 ± 7,2 (22,4 - 42,1)	0,855
SEXO (masculino/feminino)	15/6	5/8	0,057
IMC (kg/m ²)	22,7 ± 2,5 (15,9 - 29,6)	21,9 ± 2,6 (17,6 - 28,0)	0,425
HÁBITO DE FUMAR (atual ou passado/nunca)	14/7	6/7	0,230
DURAÇÃO DO DM (anos)	6,7 ± 5,0 (2,2 - 24,2)	7,7 ± 6,5 (1,5 - 25,2)	0,648
HISTÓRIA FAMILIAR DE HAS (presente/ausente)	14/7	6/7	0,230
RETINOPATIA (presente/ausente)	5/16	2/11	0,682
VASCULOPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	0/21	0/13	1,000
NEUROPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	0/21	0/13	1,000
NEUROPATIA AUTONÔMICA (presente/ausente)	0/21	0/13	1,000

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou como número de pacientes com a característica estudada.

DM: diabete melito

IMC: índice de massa corporal

HAS: hipertensão arterial sistêmica

Tabela XIII. Características clínicas e laboratoriais no início do estudo dos pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes e normofiltrantes.

	HIPERFILTRANTES	NORMOFILTRANTES	<i>p</i>
n	21	13	
PAS (mmHg)	114,1 ± 11,7 (90 - 134)	109,9 ± 14,1 (80 - 134)	0,357
PAD (mmHg)	71,1 ± 8,3 (60 - 80)	74,7 ± 11,5 (52 - 88)	0,303
PAM (mmHg)	85,45 ± 8,25 (71,3 - 96,7)	86,94 ± 11,82 (61,3 - 110,0)	0,668
HbA ₁ (%)	10,3 ± 1,7 (6,2 - 13,3)	9,4 ± 2,4 (5,0 - 12,5)	0,224
COLESTEROL (mg/dl)	178,2 ± 43,0 (97 - 252)	184,9 ± 58,0 (87 - 295)	0,703
TRIGLICERÍDEOS (mg/dl)	79,2 ± 32,4 (40 - 148)	75,2 ± 40,8 (40 - 183)	0,748
URÉIA URINÁRIA (g/24h)	22,66 ± 7,46 (10,5- 34,8) n=18	19,83 ± 7,03 (10,0 - 34,5) n=12	0,301
SÓDIO URINÁRIO (mEq/24h)	218,1 ± 78,8 (119 - 385)	153,6 ± 41,9 (103 - 263)	0,004
FG (ml/min/1,73m ²)	154,75 ± 16,52 (134,3 - 187,8)	106,12 ± 15,72 (84,9 - 128,6)	<0,001
EUA (µg/min)	3,98 (0,1 - 17,5)	3,86 (0,5 - 21,6)	0,986

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou média geométrica (variação) para EUA.

DM: diabetes melito

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

HbA₁: glico-hemoglobina

FG: filtração glomerular

EUA: excreção urinária de albumina

Tabela XIV. Características clínicas no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes e normofiltrantes.

	HIPERFILTRANTES	NORMOFILTRANTES	<i>p</i>
n	21	13	
IDADE (anos)	40,9 ± 6,4 (28,5 - 55,0)	38,9 ± 7,3 (28,3 - 51,3)	0,408
DURAÇÃO DO DM (anos)	15,7 ± 5,2 (8,8 - 34,6)	14,7 ± 7,4 (6,3 - 34,9)	0,661
RETINOPATIA (presente/ausente)	9/12	3/10	0,290
VASCULOPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	0/21	0/13	1,000
NEUROPATIA PERIFÉRICA (presente/ausente)	14/7	7/6	0,491
NEUROPATIA AUTONÔMICA (presente/ausente)	3/17 n=20	2/11	1,000

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou como número de pacientes com a característica estudada.

DM: diabete melito

Tabela XV. Características clínicas e laboratoriais no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes e normofiltrantes.

	HIPERFILTRANTES	NORMOFILTRANTES	<i>p</i>
n	21	13	
PAS (mmHg)	128,8 ± 16,2 (100 - 160)	126,9 ± 13,5 (104 - 150)	0,735
PAD (mmHg)	86,4 ± 12,5 (60 - 108)	80,9 ± 7,2 (70 - 98)	0,161
PAM (mmHg)	101,38 ± 12,88 (75,0 - 123,0)	96,31 ± 8,29 (83,0 - 113,0)	0,215
HbA _{1c} (%)	8,1 ± 1,3 (5,2 - 10,8)	8,4 ± 1,9 (6,8 - 14,1)	0,610
COLESTEROL (mg/dl)	184,3 ± 38,1 (134 - 274)	187,5 ± 38,2 (135 - 265)	0,815
TRIGLICERÍDEOS (mg/dl)	78,5 ± 36,9 (45 - 200)	87,4 ± 32,6 (51 - 170)	0,483
URÉIA URINÁRIA (g/24h)	25,31 ± 10,58 (6,0 - 47,0)	24,15 ± 9,95 (8,1 - 47,0)	0,752
SÓDIO URINÁRIO (mEq/24h)	180,6 ± 56,7 (72 - 251)	165,2 ± 47,7 (80 - 254)	0,419
FG (ml/min/1,73m ²)	123,13 ± 21,05 (93,3 - 164,9)	104,30 ± 15,90 (68,9 - 125,2)	0,009
EUA (µg/min)	9,18 (2,2 - 1190,0)	5,24 (0,5 - 42,8)	0,348

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou média geométrica (variação) para EUA.

DM: diabetes melito

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

HbA_{1c}: glico-hemoglobina

FG: filtração glomerular

EUA: excreção urinária de albumina

Avaliação dos pacientes com DM tipo 1 com hiperfiltração glomerular

Foram avaliadas, nos grupos de pacientes hiperfiltrantes, as características clínicas e laboratoriais no início e no final do estudo e os resultados estão expressos na Tabela XVI. Os níveis de PAS, PAD e PAM aumentaram de forma significativa, sendo que 5 pacientes ficaram hipertensos neste grupo. Houve diminuição significativa nos níveis de HbA_{1c}. A uréia e o sódio urinários não se alteraram de forma significativa. Neste grupo os valores de FG diminuíram significativamente e, ao final do estudo, 7 pacientes permaneceram hiperfiltrantes e 14 pacientes se tornaram normofiltrantes. Os níveis de EUA aumentaram durante o estudo, embora não tenha sido atingida significância estatística ($p=0,068$). Três pacientes hiperfiltrantes desenvolveram nefropatia diabética durante o período de acompanhamento: 2 microalbuminúria e 1 macroalbuminúria.

Tabela XVI. Características clínicas e laboratoriais no início e no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes (n=21).

	INÍCIO	FINAL	<i>p</i>
PAS (mmHg)	114,1 ± 11,7 (90 - 134)	128,8 ± 16,2 (100 - 160)	0,001
PAD (mmHg)	71,1 ± 8,3 (60 - 80)	86,4 ± 12,5 (60 - 108)	<0,001
PAM (mmHg)	85,45 ± 8,25 (71,3 - 96,7)	101,38 ± 12,88 (75,0 - 123,0)	<0,001
HbA _{1c} (%)	10,3 ± 1,7 (6,2 - 13,3)	8,1 ± 1,3 (5,2 - 10,8)	<0,001
URÉIA URINÁRIA* (g/24h)	22,66 ± 7,46 (10,5 - 34,8)	26,39 ± 11,02 (6,0 - 47,0)	0,121
SÓDIO URINÁRIO (mEq/24h)	218,1 ± 78,8 (119 - 385)	180,6 ± 56,7 (72 - 251)	0,835
FG (ml/min/1,73m ²)	154,75 ± 16,52 (134,3 - 187,8)	123,12 ± 21,05 (93,3 - 164,9)	<0,001
EUA (µg/mim)	3,98 (0,1 - 17,5)	9,18 (2,2 - 1190)	0,068

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou média geométrica (variação) para EUA.

DM: diabete melito

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

HbA_{1c}: glico-hemoglobina

FG: filtração glomerular

EUA: excreção urinária de albumina

*n=18

Avaliação dos pacientes com DM tipo 1 com filtração glomerular normal

No grupo de pacientes normofiltrantes (Tabela XVII), os níveis de PAS e de PAM aumentaram ao final do estudo, não tendo havido modificação nos níveis de PAD. Neste grupo, 2 pacientes (C.G. e S.S.) se tornaram hipertensos. Os valores de HbA_{1c}, uréia urinária, sódio urinário, FG e EUA não se modificaram durante o estudo. Ao final do período de acompanhamento, 1 paciente (S.S.) apresentou valores de FG abaixo do normal. Este paciente não desenvolveu nefropatia diabética mas apresentou HAS ao final do estudo. Apenas 1 paciente normofiltrante desenvolveu nefropatia diabética (microalbuminúria) ao final do período de acompanhamento.

Tabela XVII. Características clínicas e laboratoriais no início e no final do estudo dos pacientes com DM tipo 1 normofiltrantes (n=13).

	INÍCIO	FINAL	<i>p</i>
PAS (mmHg)	109,9 ± 14,1 (80 - 134)	126,9 ± 13,5 (104 - 150)	<0,001
PAD (mmHg)	74,7 ± 11,5 (52 - 88)	80,9 ± 7,2 (70 - 98)	0,079
PAM (mmHg)	86,94 ± 11,82 (61,3 - 110,0)	96,31 ± 8,29 (83,0 - 113,0)	0,013
HbA _{1c} (%)	9,4 ± 2,4 (5,0 - 12,5)	8,4 ± 1,9 (6,8 - 14,1)	0,169
URÉIA URINÁRIA* (g/24h)	19,83 ± 7,03 (10,0 - 34,5)	25,48 ± 9,09 (17,4 - 47,0)	0,072
SÓDIO URINÁRIO (mEq/24h)	153,6 ± 41,9 (103 - 203)	165,2 ± 47,7 (80 - 254)	0,506
FG (ml/min/1,73m ²)	106,12 ± 15,72 (84,9 - 128,6)	104,30 ± 15,89 (68,9 - 125,2)	0,799
EUA (µg/min)	3,86 (0,5 - 21,6)	5,24 (0,5 - 42,8)	0,279

Dados expressos como média ± desvio padrão (variação) ou média geométrica (variação) para EUA.

DM: diabetes melito

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

HbA_{1c}: glico-hemoglobina

FG: filtração glomerular

EUA: excreção urinária de albumina

*n=12

Alterações na EUA, PAM e FG durante o estudo nos pacientes com DM tipo 1

Na Tabela XVIII, estão representadas as alterações ocorridas ao longo do período de acompanhamento na EUA, FG e PAM, avaliadas através da média dos coeficientes de declividade (b) de cada paciente.

EUA:

Considerando-se todos os pacientes estudados, observou-se aumento estatisticamente significativo nos valores da EUA durante o estudo de cerca de 1 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{mês}$.

Nos pacientes que desenvolveram nefropatia diabética, o aumento nos níveis de EUA não atingiu a significância estatística adotada ($p=0,065$). Nos pacientes que permaneceram normoalbuminúricos, os valores de EUA não se alteraram. As alterações dos níveis de EUA nos pacientes com e sem nefropatia diabética foram significativamente diferentes ($p=0,002$).

Não houve alteração significativa nos valores da EUA nos pacientes que desenvolveram HAS. Nos que permaneceram normotensos ao final do estudo, o aumento foi significativo, não havendo diferença entre os 2 grupos ($p=0,231$).

Nos pacientes hiperfiltrantes, foi observado um aumento significativo dos níveis de EUA, sem alteração dos valores de EUA nos pacientes normofiltrantes. Quando a

alteração da EUA foi comparada entre os 2 grupos, não se observou diferença significativa ($p=0,450$).

FG:

A redução nos valores da FG ao longo do período de acompanhamento foi de aproximadamente 0,2 ml/min/mês.

As alterações na FG através do tempo não foram significantes nos pacientes com nefropatia ao final do estudo e os valores de FG diminuíram nos pacientes que permaneceram normoalbuminúricos. Não houve diferença estatística na alteração da FG entre os dois grupos estudados ($p=0,786$).

Nos pacientes que desenvolveram HAS e nos que permaneceram normotensos ao final do estudo, a FG diminuiu significativamente. A queda da FG nos pacientes que apresentaram HAS ao final do estudo foi aproximadamente 2 vezes maior do que a queda da FG nos pacientes que permaneceram normotensos ($p=0,069$).

Houve diminuição significativa nos valores de FG no grupo de pacientes hiperfiltrantes, mas não no grupo de pacientes normofiltrantes. Não houve diferença estatística entre os 2 grupos ($p=0,088$).

PAM:

Os níveis de PAM aumentaram de forma significativa durante o período de seguimento, com aumento médio de 0,14 mmHg/mês.

Os níveis pressóricos nos pacientes que evoluíram para nefropatia não apresentaram alterações ($p=0,061$) e nos pacientes que permaneceram normoalbuminúricos, houve um aumento significativo da PAM durante o estudo. Não houve diferença na alteração dos níveis de PAM entre os pacientes com e sem nefropatia diabética ao final do estudo ($p>0,05$).

Os valores da PAM aumentaram de forma significativa nos pacientes que se tornaram hipertensos e nos pacientes que se mantiveram normotensos. O aumento ocorrido nos pacientes que desenvolveram HAS foi significativamente maior do que o aumento ocorrido nos que não desenvolveram HAS ($p=0,012$).

Os valores da PAM aumentaram significativamente no grupo de pacientes hiperfiltrantes e no de normofiltrantes, sem diferença significativa entre os 2 grupos ($p>0,05$).

Quando foram analisadas as alterações da PAS e PAD em todo o grupo de pacientes, nos pacientes com e sem nefropatia diabética, nos pacientes com e sem HAS e nos pacientes com hiperfiltração glomerular, os resultados não se modificaram. Nos pacientes normofiltrantes a alteração nos valores de PAS foi significativa e a alteração nos valores de PAD não atingiu significância estatística ($p>0,05$).

Tabela XVIII. Alterações da EUA, FG e PAM durante o período de acompanhamento, avaliadas por análise de regressão linear simples.

	bEUA ($\mu\text{g}/\text{min}/\text{mês}$)	bFG ($\text{ml}/\text{min}/\text{mês}$)	bPAM ($\text{mmHg}/\text{mês}$)
PACIENTES COM DM TIPO 1 (n=34)	1,01 * (0,98 - 1,05)	-0,19 \pm 0,29 * (-0,89 - 0,32)	0,14 \pm 0,16 * (-0,17 - 0,61)
PACIENTES COM NEFROPATIA (n=4)	1,02 (1,01 - 1,05)	-0,23 \pm 0,28 (-0,58 - 0,09)	0,14 \pm 0,10 (0,03 - 0,26)
PACIENTES SEM NEFROPATIA (n=30)	1,00 (0,98 - 1,02)	-0,19 \pm 0,30 * (-0,89 - 0,32)	0,14 \pm 0,17 * (-0,17 - 0,61)
PACIENTES COM HAS (n=7)	1,00 (0,98 - 1,01)	-0,37 \pm 0,30 * (-0,89 - -0,09)	0,27 \pm 0,20 * (-0,09 - 0,61)
PACIENTES SEM HAS (n=27)	1,01 * (0,98 - 1,05)	-0,15 \pm 0,27 * (-0,77 - 0,32)	0,10 \pm 0,14 * (-0,18 - 0,35)
PACIENTES HIPERFILTRANTES (n=21)	1,01 * (0,99 - 1,05)	-0,26 \pm 0,24 * (-0,77 - 0,09)	0,15 \pm 0,17 * (-0,10 - 0,61)
PACIENTES NORMOFILTRANTES (n=13)	0,98 (0,73 - 1,02)	-0,09 \pm 0,34 (-0,89 - 0,32)	0,12 \pm 0,16 * (-0,17 - 0,37)

Dados expressos como média \pm desvio padrão (variação) ou média geométrica (variação) para bEUA.

b: média do coeficiente de declividade das retas de regressão linear simples para cada paciente.

EUA: excreção urinária de albumina

FG: filtração glomerular

PAM: pressão arterial média

DM: diabete melito

HAS: hipertensão arterial sistêmica

* $p < 0,05$; teste t para uma amostra

Análises de correlação linear simples

Para a análise de correlação linear, foram selecionadas as variáveis com possível influência sobre níveis de EUA, presença de nefropatia ao final do estudo, níveis de PAM, presença de HAS ao final do estudo e sobre bFG. As variáveis selecionadas foram EUA, PAM, FG e idade no início do estudo, média da HbA₁ durante o estudo, duração do DM, retinopatia e história familiar de HAS no início do estudo. Os resultados da análise de correlação linear simples estão descritos na Tabela XIX.

Níveis de EUA ao final do estudo:

Houve correlação positiva entre os níveis de EUA ao final do estudo e a presença de retinopatia no início do período de acompanhamento. Não houve correlação com as demais variáveis analisadas.

Presença de nefropatia diabética ao final do estudo:

A presença de nefropatia ao final do estudo se correlacionou de forma positiva à presença de retinopatia no início do período de acompanhamento, sem correlação com as outras variáveis avaliadas.

Níveis de PAM ao final do estudo:

A FG e a idade no início do período de acompanhamento se correlacionaram positivamente com os níveis de PAM ao final do estudo. Não foram observadas outras correlações.

Presença de HAS ao final do estudo:

A presença de HAS ao final do período de seguimento se correlacionou de forma positiva com os valores de PAM no início do estudo e com a idade no início do período de acompanhamento. Não houve correlação com outras variáveis.

bFG:

A alteração dos níveis de FG durante o estudo apresentou correlação negativa com os valores iniciais de FG. Não houve correlações significantes com as demais variáveis.

Tabela XIX. Análises de correlação linear simples nos pacientes com DM tipo 1.

	EUA inicial	PAM inicial	FG inicial	Idade inicial	Média da HbA _{1c}	Duração inicial do DM	Retinopatia inicial	História familiar de HAS
EUA final								
r	0,33	-0,15	0,17	0,21	0,02	0,25	0,37	-0,12
p	0,054	0,398	0,334	0,239	0,911	0,153	0,032	0,494
Nefropatia								
r	0,22	-0,03	0,05	0,03	-0,08	0,31	0,49	-0,07
p	0,200	0,864	0,795	0,864	0,964	0,074	0,003	0,713
PAM final								
r	0,08	0,21	0,37	0,54	0,03	-0,20	-0,09	0,22
p	0,657	0,231	0,030	0,001	0,850	0,257	0,610	0,216
HAS								
r	0,15	0,37	0,29	0,57	-0,07	0,01	-0,08	0,13
p	0,407	0,033	0,096	0,001	0,685	0,951	0,655	0,462
bFG								
r	-0,23	0,12	-0,47	-0,17	0,21	0,09	-0,11	-0,08
p	0,176	0,491	0,005	0,323	0,230	0,596	0,546	0,665

DM: diabete melito

EUA: excreção urinária de albumina

PAM: pressão arterial média

FG: filtração glomerular

HbA_{1c}: glico-hemoglobina

HAS: hipertensão arterial sistêmica

b: coeficiente de regressão linear simples

r: coeficiente de correlação linear simples

Análises de regressão múltipla

Foram realizadas análises de regressão múltipla para avaliar os fatores relacionados aos níveis de EUA ao final do estudo, à presença de nefropatia diabética ao final do estudo, aos níveis de PAM ao final do estudo e às alterações dos valores de FG durante o estudo (bFG).

Excreção urinária de albumina

- EUA ao final do estudo:

Na análise de regressão linear múltipla, utilizando-se como variável dependente os níveis de EUA ao final do estudo, a presença de retinopatia no início do período de seguimento foi o único fator determinante [coeficiente de regressão (β)= 0,528; $p=0,032$], explicando 14% (R^2 ; $F=5,0$; $p<0,001$) da variabilidade dos níveis de EUA ao final do estudo. Os níveis de EUA, de FG e de PAM no início do período de acompanhamento e a duração inicial do DM não apresentaram influência significativa na variabilidade dos valores finais de EUA, tendo sido eliminados do modelo final da regressão. A equação matemática desta regressão foi: $\log \text{EUA final} = 0,528 \times \text{retinopatia} + 0,7681$. Quando os valores médios de HbA₁ durante o estudo ou os valores iniciais foram incluídos no modelo, não houve alteração dos resultados.

- Nefropatia diabética ao final do estudo:

Na análise de regressão logística múltipla tendo como variável dependente a presença de nefropatia ao final do período de acompanhamento, as variáveis independentes foram EUA, FG, PAM, duração do DM e presença de retinopatia no início do estudo. A única variável significativamente associada ao diagnóstico de nefropatia ao final do estudo foi a presença de retinopatia no início do período de acompanhamento ($p=0,020$). Os pacientes com retinopatia no início do estudo apresentaram um risco relativo 19,5 vezes maior (intervalo de confiança: 1,61 a 236,62) de apresentar nefropatia diabética ao final do período de acompanhamento do que os pacientes sem retinopatia no início do estudo. Os resultados não se modificaram quando os valores médios de HbA_{1c} durante o estudo ou os níveis iniciais de HbA_{1c} foram incluídos no modelo.

Pressão arterial sistêmica

- PAM ao final do estudo:

A análise dos níveis de PAM ao final do estudo (variável dependente) foi realizada através de regressão linear múltipla. O nível de significância adotado para a inclusão das variáveis independentes foi de 10%. Foram consideradas como variáveis independentes FG inicial, PAM no início do estudo, níveis de EUA iniciais, idade no início do estudo e história de HAS na família. Permaneceram no modelo a idade no início do estudo ($\beta = 0,076$; $p < 0,001$), os valores iniciais de FG ($\beta = 0,117$; $p = 0,041$) e a história familiar de HAS ($\beta = 5,358$; $p = 0,099$). A contribuição relativa destas variáveis sobre os dos níveis de PAM ao final do estudo foi de 44% (R^2 ; $p < 0,001$; Tabela XX). O modelo matemático desta equação de regressão foi expresso como:

$$\text{PAM ao final do estudo} = 0,076 \times \text{idade inicial} + 0,117 \times \text{FG inicial} + 5,358 \times \text{história familiar de HAS} + 51,38.$$

Tabela XX. Análise de Regressão Linear Múltipla tendo como variável dependente a PAM ao final do estudo dos 34 pacientes com DM tipo 1.

Variáveis independentes	R ²	F	<i>p</i>
Idade	0,29	13,30	<0,001
Idade inicial + FG inicial	0,39	9,80	<0,001
Idade inicial + FG inicial + história familiar de HAS	0,44	7,90	<0,001

PAM: pressão arterial média

DM: diabete melito

FG: filtração glomerular

HAS: hipertensão arterial sistêmica

Filtração glomerular

- Alteração nos níveis de FG durante o estudo:

Na análise da variabilidade observada nos valores de bFG (variável dependente), considerando-se como variáveis independentes FG inicial, valores médios de HbA₁ durante o estudo, EUA inicial e PAM no início do período de seguimento, permaneceram no modelo a FG no início do estudo ($\beta = -0,0054$; $p = 0,001$) e os níveis médios de HbA₁ durante o período de acompanhamento ($\beta = 0,0708$; $p = 0,045$). A equação matemática do modelo construído foi: $bFG = -0,0054 \times \text{FG no início do estudo} + 0,0708 \times \text{média da HbA}_1 \text{ durante o estudo} - 0,0999$. O aumento no R² para cada etapa do modelo de regressão está descrito na Tabela XXI. A contribuição da FG no início do estudo e da média da HbA₁ sobre a variabilidade da alteração da FG (bFG) foi de 32% (R²; $p < 0,003$). Quando os valores médios da uréia urinária durante o estudo e/ou a duração inicial do DM foram incluídos no modelo de regressão, os resultados não se modificaram.

Tabela XXI. Análise de regressão linear múltipla tendo como variável dependente a alteração da FG (bFG) durante o período de acompanhamento dos 34 pacientes com DM tipo 1.

Variáveis independentes	R^2	F	<i>p</i>
FG inicial	0,22	9,21	<0,005
FG inicial + média da HbA ₁	0,32	7,27	<0,003

FG: filtração glomerular
 DM: diabete melito
 HbA₁: glico-hemoglobina

RESUMO DOS RESULTADOS

1. A incidência cumulativa de nefropatia diabética nos pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos avaliados foi 11,8% e a incidência cumulativa de hipertensão arterial sistêmica foi 20,6%.

2. A presença de retinopatia diabética no início do estudo foi o único fator de risco identificado para o desenvolvimento de nefropatia diabética em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos. O risco de nefropatia diabética nos pacientes que apresentavam retinopatia no início do período de acompanhamento foi 19,5 vezes maior do que o dos pacientes sem retinopatia.

3. Os níveis de pressão arterial sistêmica aumentaram ao final do período de acompanhamento, sendo este aumento relacionado aos valores iniciais de filtração glomerular, à idade dos pacientes no início do estudo e à presença de história familiar de hipertensão arterial sistêmica.

4. A filtração glomerular diminuiu durante o período de seguimento e esta diminuição se relacionou aos níveis de filtração glomerular no início do estudo e ao controle glicêmico durante o estudo.

5. Apenas nos pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos com hiperfiltração glomerular, ocorreu aumento dos níveis de excreção urinária de albumina e diminuição da filtração glomerular ao longo do período de acompanhamento. Os níveis de pressão arterial sistêmica ao final do estudo aumentaram nos pacientes hiperfiltrantes e nos pacientes normofiltrantes.

6. A frequência de neuropatia periférica e de neuropatia autonômica foi mais elevada ao final do estudo, com uma incidência cumulativa de 61,8% e 15,2%, respectivamente.

DISCUSSÃO

Excreção Urinária de Albumina

Incidência de nefropatia diabética ao final do estudo:

No presente estudo, a incidência densidade de nefropatia diabética (microalbuminúria e macroalbuminúria) foi de 1,4 casos/100 pacientes-ano e a incidência cumulativa foi de 11,8%.

Em outros estudos realizados em pacientes com DM tipo 1 inicialmente normoalbuminúricos, onde o tempo de acompanhamento dos pacientes foi semelhante ao dos pacientes aqui estudados, foram observadas taxas de incidência cumulativa de nefropatia diabética semelhantes (10-15%). No “Microalbuminuria Collaborative Study Group”, a incidência de microalbuminúria observada em 137 pacientes foi 8%, após 4 anos de seguimento ⁽⁸⁹⁾ e 11,2% após 7 anos ⁽⁷⁹⁾. Mogensen e colaboradores ⁽⁹⁶⁾ observaram incidência de 14% de microalbuminúria em 29 pacientes acompanhados por cerca de 10 anos. Yip e colaboradores ⁽¹⁵⁵⁾ acompanharam 45 pacientes durante 10 anos e observaram uma incidência de 14% (7% de microalbuminúria e 7% de macroalbuminúria). Também após 10 anos de estudo, Mathiesen e colaboradores ⁽⁸⁵⁾ encontraram uma incidência de nefropatia de 14,5% (10% de microalbuminúria e

4,5% de macroalbuminúria) em 200 pacientes. Para Chiarelli e colaboradores ⁽¹³³⁾, a incidência cumulativa foi de 15,2% (11,4% de microalbuminúria e 3,8% de macroalbuminúria) em 46 pacientes adolescentes acompanhados por 10 anos. Ao estudarem 48 pacientes normoalbuminúricos por menor tempo, cerca de 3 anos, Poulsen e colaboradores ⁽¹¹²⁾ observaram uma incidência cumulativa de nefropatia diabética de 12,5%.

Outros autores encontraram, em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos, taxas de incidência de nefropatia diabética mais elevadas, de 17,9% a 50% ^(14, 44, 74, 114, 122). Nestas coortes, o mau controle glicêmico, níveis de glico-hemoglobina 45% a 95% acima do limite superior da técnica utilizada, deve ter contribuído para a alta incidência de nefropatia. Também podem justificar a maior incidência de nefropatia diabética observada o elevado número de pacientes perdidos durante o período de seguimento ⁽⁷⁴⁾, a não avaliação dos valores iniciais de EUA em alguns pacientes ⁽⁷⁴⁾, a maior duração de DM no início do estudo ^(44, 122) ou, ainda, a avaliação de crianças e adolescentes por curto período de tempo ⁽¹⁴⁾, com a possibilidade de microalbuminúria intermitente nestes pacientes ^(119,128). Em outro estudo também de curta duração, porém com pacientes adultos, a incidência de microalbuminúria foi de 7% ⁽³⁰⁾.

Em conclusão, as diferenças em relação à taxa de incidência cumulativa de nefropatia diabética entre o presente estudo e os até então descritos, podem ser atribuídas a diferenças no controle glicêmico, a uma maior duração inicial de DM e a diferentes períodos de acompanhamento. Entre estes fatores, o papel do controle

metabólico parece ser o de maior significado, uma vez que a incidência de nefropatia diabética é reduzida com a obtenção de um melhor controle glicêmico (11,115,116, 138,150,153)

Evolução dos níveis de EUA durante o estudo:

Os níveis de EUA aumentaram durante o período de 8 anos de acompanhamento, em média 1 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{mês}$. Este aumento foi atribuído aos pacientes que desenvolveram nefropatia diabética (microalbuminúria e macroalbuminúria) uma vez que, quando apenas os pacientes que permaneceram normoalbuminúricos foram avaliados, os valores de EUA não se alteraram.

A maioria dos autores que avaliou o desenvolvimento de nefropatia diabética em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos somente comparou os valores iniciais e finais de EUA (14,23,30,44,74,79,84,89,96,122,155). Apenas em três estudos (79,85,89) foi descrita a evolução dos níveis de EUA levando em consideração o tempo de seguimento dos pacientes.

Nos pacientes com DM tipo 1 avaliados pelo “Microalbuminuria Collaborative Study Group” (89) foi descrito um aumento de 8% ao ano nos valores de EUA nos pacientes que permaneceram normoalbuminúricos e de 36% ao ano nos que desenvolveram microalbuminúria. Ao término de 7 anos de seguimento, o aumento nos níveis de EUA nestes pacientes foi de 1,07 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{ano}$ e de 1,10 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{ano}$,

respectivamente ⁽⁷⁹⁾. Neste estudo, os níveis iniciais de EUA nos pacientes que desenvolveram nefropatia diabética (17,5 µg/min) foram maiores do que os dos pacientes da presente coorte (7,8 µg/min) e nenhum paciente desenvolveu macroalbuminúria, o que pode explicar o menor aumento na albuminúria. No estudo de Mathiesen e colaboradores ⁽⁸⁵⁾, a evolução dos valores de EUA foi descrita apenas nos 29 pacientes que se tornaram microalbuminúricos. Nestes, o aumento médio anual nos níveis de EUA foi de 27%. Nestes estudos, as modificações observadas nos valores de EUA não receberam tratamento estatístico adequado, uma vez que não existe referência quanto à significância das alterações descritas ^(79,85,89).

Fatores de risco para os níveis de EUA e nefropatia diabética ao final do estudo:

Na avaliação dos pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos acompanhados neste estudo, a presença de retinopatia no início do período de acompanhamento foi o único fator relacionado ao aumento nos níveis de EUA ou à presença de nefropatia diabética ao final do estudo. Os demais fatores avaliados não foram significantes: níveis iniciais de FG, EUA e PAM, duração do DM no início do estudo e controle glicêmico.

- Presença de retinopatia no início do estudo

Os pacientes com retinopatia no início do estudo apresentaram um risco relativo cerca de 20 vezes maior de desenvolver nefropatia diabética do que os pacientes sem

retinopatia. Também quando foram analisados os fatores relacionados aos níveis de EUA ao final do estudo, a presença de retinopatia foi o único fator de risco.

Estudos transversais de base populacional confirmam a associação de retinopatia com nefropatia ^(31,114,133). No “EURODIAB IDDM Complications Study” ⁽¹³³⁾, onde mais de 3.000 pacientes com DM tipo 1 foram avaliados, foi descrita associação positiva entre a presença de retinopatia e a de nefropatia nos pacientes que apresentavam níveis de PAD superiores a 75 mmHg. Na ausência de retinopatia, os níveis de EUA eram normais, independente dos valores de PAD. O estudo de Chavers e colaboradores ⁽²²⁾ reforça esta associação, uma vez que foram observadas lesões glomerulares nos pacientes com retinopatia e microalbuminúria leve (até 45 mg/24h), ou mesmo normoalbuminúria.

O valor preditivo da presença de retinopatia para o desenvolvimento de nefropatia diabética em coortes de pacientes com DM tipo 1 foi avaliado por poucos autores. No “Microalbuminuria Collaborative Study Group” ⁽⁸⁹⁾ a proporção de pacientes com retinopatia grave no início do estudo foi significativamente maior no grupo que desenvolveu microalbuminúria persistente (27%) ou intermitente (26%) do que no grupo que permaneceu normoalbuminúrico (3%). Quando os pacientes completaram 7 anos de acompanhamento ⁽⁷⁹⁾, houve uma tendência significativa para a associação entre a severidade da retinopatia no início do estudo e a progressão para microalbuminúria. No entanto, a presença de retinopatia não foi avaliada como fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética na regressão logística múltipla

apresentada pelos autores. Já em outra coorte ⁽⁴⁴⁾, não houve diferença significativa na frequência de retinopatia no início do período de acompanhamento entre os pacientes que progrediram e os que não progrediram para nefropatia diabética e não foram realizadas análises de regressão múltipla. Dois autores incluíram a retinopatia como fator de risco para nefropatia nas análises de regressão múltipla. Para Mathiesen e colaboradores ⁽⁸⁵⁾ e para Poulsen e colaboradores ⁽¹¹²⁾ a retinopatia no início do estudo não foi preditiva do desenvolvimento de nefropatia. Entretanto, os pacientes avaliados por estes autores apresentavam maior frequência de retinopatia (52% e 41%, respectivamente) e maior duração média do DM no início do período de acompanhamento (17 anos e 22 anos, respectivamente) do que os pacientes do presente estudo (21% de retinopatia e 8 anos de duração do DM no início do estudo), o que poderia explicar as diferenças encontradas.

Conclui-se que a presença de retinopatia em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos indica alto risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética, independente de níveis de EUA, valores de FG, níveis pressóricos, duração do DM e controle glicêmico. A presença de retinopatia nestes pacientes pode representar um marcador da vulnerabilidade vascular anormal, predispondo ao desenvolvimento de nefropatia.

- Níveis de FG no início do estudo

Os níveis iniciais de FG não representaram fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética nesta coorte, embora apenas nos pacientes com hiperfiltração

glomerular tenha ocorrido aumento nos níveis de EUA durante o período de acompanhamento. Quando 21 dos 34 pacientes avaliados no presente estudo completaram aproximadamente 40 meses de seguimento ⁽⁹⁾, não foi observada progressão para microalbuminúria ou macroalbuminúria tanto nos pacientes hiperfiltrantes como nos normofiltrantes. Após 8 anos de acompanhamento, 75% dos pacientes que desenvolveram nefropatia pertenciam ao grupo de pacientes com hiperfiltração glomerular e apenas 25% pertenciam ao grupo de pacientes normofiltrantes. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de FG no início do estudo entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram nefropatia diabética e, nas análises de regressão múltipla, os valores iniciais de FG não foram relacionados aos níveis de EUA ao final do estudo ou ao desenvolvimento de nefropatia. O pequeno número de pacientes com nefropatia diabética ao final do período de acompanhamento, talvez não tenha permitido a detecção de diferenças estatisticamente significantes nos valores de FG entre os pacientes que desenvolveram nefropatia e os que permaneceram normoalbuminúricos.

Outros autores também não detectaram associação entre valores iniciais de FG e desenvolvimento de nefropatia ^(14,73-75,155). No estudo realizado por Lervang e colaboradores ⁽⁷³⁾, após 18 anos de seguimento, não houve diferença nos valores de FG no início do período de acompanhamento entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram nefropatia diabética. Entretanto, no início deste estudo, nem todos os pacientes eram normoalbuminúricos e a porcentagem de pacientes perdidos

durante o acompanhamento foi superior a 20%. Após 10 anos de estudo, Yip e colaboradores ⁽¹⁵⁵⁾ observaram níveis de EUA mais elevados nos pacientes hiperfiltrantes do que nos normofiltrantes. Nas análises de regressões múltiplas, os valores de FG no início do estudo não foram relacionados aos níveis finais de EUA ou à presença de nefropatia diabética ao final do período de acompanhamento. Em estudos de curta duração (2,5 e 3 anos), os valores iniciais de FG não foram diferentes entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram nefropatia ^(14,75). Ao estudar 34 crianças e adolescentes por 12 anos, Lervang e colaboradores ⁽⁷⁴⁾ não associaram os valores iniciais de FG à nefropatia, porém nem todos os pacientes tiveram os níveis de EUA avaliados no início do estudo.

Alguns autores descreveram, em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos, que a FG estava associada ^(93,96), ou constituía risco ^(23,122), para o aumento dos níveis de EUA e progressão para nefropatia. Mogensen e colaboradores ^(93,96) relataram níveis de FG mais elevados no início do período de acompanhamento nos pacientes que desenvolveram nefropatia diabética. Os autores sugerem que a hiperfiltração glomerular possa contribuir para o desenvolvimento de nefropatia diabética, apesar de nem todos os pacientes terem os níveis de EUA quantificados no início do período de acompanhamento. Em estudos onde foram avaliados adolescentes ou adultos jovens ⁽¹²²⁾ e crianças ou adolescentes ⁽²³⁾, os valores de FG no início do período de acompanhamento foram mais elevados nos pacientes que desenvolveram nefropatia diabética do que nos que permaneceram normoalbuminúricos. Além disto, nas análises

de regressão múltipla, os níveis iniciais de FG foram preditivos para a presença de nefropatia ao final do estudo. Uma vez que o tempo de duração do DM e a porcentagem de pacientes com hiperfiltração glomerular nestes dois estudos foram semelhantes aos da presente coorte, o maior número de pacientes com nefropatia diabética no final destes estudos ^(23,122) pode ter permitido a identificação da FG como um fator de risco para nefropatia. Como na presente coorte apenas nos pacientes hiperfiltrantes houve aumento nos valores de EUA, é possível que, com maior tempo de seguimento e surgimento de mais casos de nefropatia diabética, a FG passe a constituir risco para o desenvolvimento de nefropatia.

O papel da FG como fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética foi reforçado pelo recente estudo de Rudberg e colaboradores ⁽¹²¹⁾. Os autores observaram, na análise de regressão múltipla, que a presença de hiperfiltração glomerular, avaliada 2 a 5 anos antes da realização de biópsia renal em pacientes com níveis de EUA entre 15-30 $\mu\text{g}/\text{min}$, estava relacionada à presença de glomerulopatia.

- Níveis de EUA no início do estudo

Não foi encontrada relação entre os níveis de EUA no início e no final do período de acompanhamento ou entre os níveis iniciais de EUA e a presença de nefropatia diabética.

Outros autores ^(44,74,114,122), avaliando número semelhante de pacientes, também não encontraram associação entre os valores iniciais e finais de EUA. No único destes

estudos onde foi realizada análise de regressão múltipla ⁽¹²²⁾, os valores iniciais de EUA não foram determinantes da presença de nefropatia diabética.

Em três estudos ^(85,89,155) os valores de EUA no início do período de acompanhamento foram preditivos ou dos valores finais de EUA ou da presença de nefropatia diabética. Em dois destes ^(85,89), os níveis iniciais de EUA, tanto nos pacientes que desenvolveram nefropatia, 17 µg/min e 16,2 µg/min, respectivamente, quanto nos que permaneceram normoalbuminúricos, 12 µg/min e 5,2 µg/min, respectivamente, foram maiores do que os valores de EUA dos pacientes da presente coorte. No terceiro estudo ⁽¹⁵⁵⁾, onde os pacientes foram divididos de acordo com os valores de FG, os níveis de EUA no início do período de acompanhamento foram mais elevados do que os da presente coorte, tanto no grupo de pacientes hiperfiltrantes (9,7 µg/min) quanto no de normofiltrantes (7,1 µg/min).

É possível que, em nosso estudo, os baixos valores médios iniciais de EUA não tenham sido fator de risco para nefropatia diabética por não terem atingido os níveis de EUA, a partir dos quais a possibilidade de desenvolver nefropatia é maior, conforme sugerido por Mogensen ⁽⁹⁸⁾.

- Níveis de pressão arterial sistêmica no início do estudo

No presente estudo, os níveis de pressão arterial sistêmica no início do período de seguimento não se relacionaram aos níveis de EUA ou ao desenvolvimento de nefropatia diabética ao final do período de acompanhamento.

Diversos autores avaliaram a relação entre os níveis de pressão arterial e o desenvolvimento de nefropatia em coortes de pacientes com DM tipo 1. A maioria dos estudos ^(96,114,122) não encontrou associação positiva entre valores iniciais de pressão arterial e nefropatia. Alguns estudos, onde foi realizada análise de regressão múltipla ^(85,155), também não identificaram os níveis pressóricos no início do período de acompanhamento como fator de risco para nefropatia diabética.

Já nos pacientes avaliados pelo “Microalbuminuria Collaborative Study Group” ^(79,89), a PAM no início do estudo foi determinante da presença de microalbuminúria ao final do período de acompanhamento. Neste estudo, os valores de pressão arterial utilizados como critério de inclusão de pacientes foi a presença de níveis pressóricos menores do que 160/95 mmHg. Os níveis iniciais de pressão arterial destes pacientes foram maiores do que os da presente coorte, tanto nos que desenvolveram nefropatia quanto nos que permaneceram normoalbuminúricos, o que pode explicar as diferenças encontradas. Para Coonrod e colaboradores ⁽³⁰⁾, a PAS inicial foi fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética apenas nos pacientes com mais do que 20 anos de duração inicial do DM. Além disto, cabe salientar que, entre estes, havia pacientes com HAS no início do período de acompanhamento.

É possível que a medida de pressão arterial ambulatorial não apresente sensibilidade para detectar alterações pressóricas precoces que já possam estar relacionadas ao desenvolvimento de nefropatia diabética. Quando a pressão arterial foi

avaliada por monitorização ambulatorial em 24 h, foram descritas anormalidades pressóricas em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos ^(53,100,111,112). Estas alterações parecem se correlacionar com os níveis de EUA, mesmo dentro da faixa de normoalbuminúria ^(53,100) e podem ser preditivas do desenvolvimento de microalbuminúria ⁽¹¹²⁾. Estas anormalidades poderiam estar relacionadas à presença de hiperfiltração glomerular, uma vez que recentemente foi demonstrado que pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos, normotensos e com FG aumentada apresentam alterações na homeostase pressórica quando comparados a pacientes com FG normal ⁽¹¹¹⁾.

- Duração do DM no início do estudo

Em estudos transversais de base populacional, a associação positiva entre duração do DM e presença de nefropatia diabética é bem definida ^(68,69). No entanto, em estudos prospectivos conduzidos em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos, os achados são controversos. Na presente coorte, a maior duração média do DM no início do estudo nos pacientes que desenvolveram nefropatia diabética (11,7 anos) quando comparados aos que não desenvolveram (6,5 anos), não atingiu a significância estatística adotada ($p= 0,074$). A duração do DM no início do período de acompanhamento não foi fator de risco para os valores finais de EUA ou para a presença de nefropatia diabética ao final do estudo.

Em alguns estudos prospectivos, a duração inicial do DM não foi diferente nos pacientes com e sem nefropatia diabética ao final do período de acompanhamento

(74,84,85,89,122), não sendo fator de risco para aumento nos níveis de EUA ou presença de nefropatia ao final do estudo (84,85,89,122).

Outros autores ⁽⁴⁴⁾, avaliando apenas pacientes normoalbuminúricos com duração de DM superior a 15 anos, descreveram que os pacientes que desenvolveram nefropatia foram os com menor duração do DM no início do estudo. Esta observação pode ser explicada pelo fato de que os pacientes que não desenvolveram nefropatia apresentavam duração muito longa do DM (média de 23 anos) no início do acompanhamento, podendo representar um grupo selecionado, sem predisposição para o envolvimento renal pelo DM.

Apenas dois estudos que avaliaram pacientes com DM tipo 1 inicialmente normoalbuminúricos observaram maior duração inicial de DM naqueles que desenvolveram nefropatia. No estudo de Mogensen ⁽⁹³⁾, a duração inicial do DM foi maior nos pacientes que desenvolveram nefropatia diabética. Contudo, dos 5 pacientes que apresentaram nefropatia, apenas 1 teve os níveis de EUA avaliados no início do período de acompanhamento. Coonrod e colaboradores ⁽³⁰⁾ apesar de não terem encontrado maior duração inicial de DM nos pacientes com nefropatia diabética, observaram que, na análise de regressão múltipla, a duração de DM no início do estudo foi preditiva para o desenvolvimento de nefropatia diabética. Esta associação não foi mantida quando os autores consideraram apenas os pacientes com duração inicial de DM inferior a 20 anos.

- Controle glicêmico

Nas análises de regressão múltipla, os níveis médios de glico-hemoglobina durante o estudo ou os níveis iniciais não foram determinantes dos valores de EUA ou da presença de nefropatia diabética ao final do estudo.

Para outros autores, o controle glicêmico também não foi fator de risco para nefropatia diabética. No estudo de Lervang e colaboradores ⁽⁷³⁾, os níveis de glico-hemoglobina no início do período de acompanhamento foram iguais nos pacientes que desenvolveram e nos que não desenvolveram nefropatia diabética. Rudberg e colaboradores ⁽¹²²⁾ e Yip e colaboradores ⁽¹⁵⁵⁾ também não observaram diferenças nos valores de glico-hemoglobina no início do estudo entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram doença renal e, nas análises de regressão múltipla, não encontraram relação entre o controle glicêmico e o desenvolvimento de nefropatia diabética. No “Microalbuminuria Collaborative Study Group” ⁽⁸⁹⁾, apesar dos níveis de glico-hemoglobina no início do período de acompanhamento terem sido mais elevados nos pacientes que desenvolveram nefropatia diabética, os valores iniciais da glico-hemoglobina não foram determinantes dos níveis finais de EUA ou da presença de nefropatia diabética ao final do período de acompanhamento, quando avaliados por análises de regressão múltipla.

Em outros estudos, o controle glicêmico foi associado à nefropatia ^(44,114) ou considerado como fator de risco para a presença desta ^(30,84,85). Alguns autores ^(44,114) observaram níveis de glico-hemoglobina média durante o estudo mais elevados nos

pacientes que desenvolveram microalbuminúria. Coonrod e colaboradores ⁽³⁰⁾ observaram que os valores de glico-hemoglobina no início do estudo foram preditivos para o desenvolvimento de microalbuminúria ou macroalbuminúria. Também para Mathiesen e colaboradores ^(84,85), os valores iniciais de glico-hemoglobina foram determinantes do valor da EUA ao final de 5 anos ⁽⁸⁴⁾ e da presença de nefropatia diabética após 10 anos de acompanhamento ⁽⁸⁵⁾. Os autores observaram que, após 10 anos de estudo, nenhum dos pacientes com níveis médios de glico-hemoglobina abaixo de 7,5% (17% acima do limite superior dos valores de referência) desenvolveu nefropatia. Os pacientes com e sem nefropatia diabética avaliados por Mathiesen e pelos demais autores ^(30,44) apresentavam pior controle glicêmico do que os avaliados na presente coorte.

É possível que, a partir de um determinado limiar, a exposição a níveis elevados de glicemia se constitua em um fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia. Quando esta exposição foi avaliada através dos níveis de glico-hemoglobina, Krolewski e colaboradores ⁽⁶⁹⁾ observaram que somente quando a glico-hemoglobina atingiu um valor cerca de 35% acima do limite superior da técnica utilizada, a piora do controle glicêmico foi associada ao aumento da prevalência de nefropatia diabética. Nos pacientes da presente coorte houve melhora do controle glicêmico, com níveis de glico-hemoglobina 12,5 % acima do limite superior da técnica durante o estudo e apenas 2,5% acima deste limite ao final do período de acompanhamento, distantes, portanto, dos valores propostos por Mathiesen ⁽⁸⁵⁾ e por Krolewski ⁽⁶⁹⁾. Estas

considerações podem justificar a ausência de relação entre controle glicêmico e nefropatia diabética na presente coorte.

- Outros fatores de risco

Neste estudo, não houve diferença na presença de história familiar para HAS entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram nefropatia diabética. Em alguns estudos transversais ^(11,45,94,147) e em um estudo longitudinal ⁽³⁰⁾, o papel da história familiar de HAS no desenvolvimento de nefropatia diabética foi avaliado. Há cerca de 10 anos, Viberti e colaboradores ⁽¹⁴⁷⁾ observaram níveis pressóricos mais elevados nos pais dos pacientes com DM tipo 1 e proteinúria. Logo após, Krolewski e colaboradores ⁽⁹⁴⁾ descreveram uma maior frequência de história familiar de HAS em pacientes diabéticos com níveis de EUA superiores a 70 µg/min. A presença de HAS em um dos pais triplicou o risco de nefropatia. Mais recentemente, Barzilay e colaboradores ⁽¹¹⁾ encontraram associação entre a história de HAS na família e a presença macroalbuminúria (níveis de EUA \geq 250 µg/min), mas não à de microalbuminúria, definida pelos autores como níveis de EUA entre 20-250 µg/min. Já Freire e colaboradores ⁽⁴⁵⁾ observaram maior frequência de história familiar de HAS nas crianças e adolescentes com DM tipo 1 normotensas e normoalbuminúricas que apresentavam os níveis mais elevados de EUA, ainda dentro da faixa normal (valores de EUA $<$ 15 µg/min). Com base nas observações acima, podemos concluir que a história familiar de HAS provavelmente é um fator de risco para o desenvolvimento de

nefropatia diabética, embora esta associação não tenha sido confirmada em um estudo prospectivo ⁽³⁰⁾.

Apesar de todos os pacientes que apresentaram nefropatia nesta coorte possuírem o hábito de fumar cigarros, o número de pacientes que fumava não foi diferente entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram nefropatia. O papel do fumo como fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos não está bem definido. Em estudos com tempo de acompanhamento de 2 a 10 anos, o hábito de fumar não foi fator de risco para nefropatia ^(30,85,130). Outro autor ⁽²¹⁾ descreve associação positiva entre fumo e níveis de EUA, mas este estudo incluiu pacientes inicialmente microalbuminúricos e a “piora na função renal” não foi necessariamente caracterizada como progressão para microalbuminúria ou macroalbuminúria. Já no “Microalbuminuria Collaborative Study Group” ⁽⁸⁹⁾, o fumo foi um fator de risco para nefropatia, sendo que 14% dos tabagistas progrediram para microalbuminúria contra apenas 3% dos não fumantes.

A distribuição por sexo não foi diferente entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram nefropatia diabética. Este achado está de acordo com o de outras coortes que avaliaram a incidência de nefropatia diabética em pacientes com DM tipo 1 ^(30,44,84,85,89). Apenas em estudos transversais ^(7,80,107) foi descrita maior prevalência de nefropatia em pacientes do sexo masculino.

Nos pacientes deste estudo, os valores de colesterol total no início do período de acompanhamento não foram diferentes entre os que desenvolveram nefropatia e os que

permaneceram normoalbuminúricos. Outros autores avaliaram a associação entre lipídios e nefropatia diabética. Forsblom e colaboradores⁽⁴⁴⁾ não observaram diferenças nos níveis iniciais de colesterol total entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram nefropatia. Já para Coonrod e colaboradores⁽³⁰⁾ o LDL-colesterol foi fator de risco para nefropatia.

Pressão Arterial

Incidência de HAS:

Nesta coorte, a incidência cumulativa de HAS, após 8 anos de estudo, foi de 20,6%.

Nos estudos prospectivos que avaliaram pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos, as taxas de incidência cumulativa de HAS observadas foram entre 3,1 e 13,5% ^(30,73,85,89,155). Esta variação ocorreu, provavelmente, devido a diferenças no tempo de seguimento (2 a 18 anos), na idade dos pacientes ao final do período de acompanhamento, no critério adotado para o diagnóstico de HAS e na duração do DM no início do estudo.

Dois estudos ^(85,155), após 10 anos de seguimento, observaram incidência cumulativa de HAS de 13,5% e 10%. Em estudo com 18 anos de acompanhamento, Lervang e colaboradores ⁽⁷³⁾ também observaram incidência de 10%. Contudo, este valor deve ter sido subestimado, uma vez que o critério diagnóstico utilizado para definir a presença de HAS foi de níveis de pressão arterial maiores do que 160/95 mmHg.

Outros autores relataram uma incidência cumulativa de hipertensão de 3,1% ⁽³⁰⁾ e 4% ⁽⁸⁹⁾ após 2 e 4 anos de acompanhamento. Além do menor tempo de acompanhamento, os pacientes eram mais jovens ⁽³⁰⁾ ou os valores utilizados para definir a presença de HAS eram mais elevados (160/95 mmHg) ⁽⁸⁹⁾.

Evolução dos níveis de pressão arterial sistêmica durante o estudo:

Durante o presente estudo, os níveis pressóricos aumentaram, sendo este aumento maior nos pacientes que desenvolveram hipertensão do que nos pacientes que permaneceram normotensos.

Entre os autores que acompanharam coortes de pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos, alguns também observaram aumento nos níveis pressóricos ao final do estudo ^(23,84,85,114). Nestes estudos, a pressão arterial aumentou apenas nos pacientes que desenvolveram microalbuminúria. As alterações pressóricas no grupo representado por todos os pacientes, no grupo que desenvolveu HAS e no que permaneceu normotenso, não foram avaliadas.

Outros estudos não observaram aumento nos níveis de pressão arterial ^(14,30,122). Nestes, ou os pacientes eram mais jovens (idade média entre 17 e 25 anos) ao final do período de acompanhamento ^(14,122) ou o tempo de seguimento foi muito curto, cerca de 2 anos ^(14,30). Jones e colaboradores ⁽⁶¹⁾ relataram manutenção dos níveis de pressão arterial após 5 anos de seguimento e não analisaram as possíveis mudanças ocorridas nos valores pressóricos ao final de 10 anos ⁽¹⁵⁵⁾.

Fatores de risco para os níveis de PAM ao final do estudo:

Neste estudo, os níveis iniciais de FG, a presença de história familiar de HAS e a idade no início do período de acompanhamento foram preditivos dos valores finais da PAM. Os valores iniciais de PAM e de EUA não foram significantes.

A associação entre aumento da pressão arterial em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e presença de história familiar de HAS ou valores de FG foi avaliada em alguns estudos transversais ^(8,11,52,111) e em um único estudo longitudinal ⁽¹⁵⁵⁾.

Em relação à história familiar de HAS, Barzilay e colaboradores ⁽¹¹⁾ avaliaram pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e observaram uma prevalência 4 vezes maior de HAS naqueles com história de hipertensão na família. Outros autores ⁽⁵²⁾ observaram níveis mais elevados de PAM e de FG nos pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos, normotensos e com história familiar de HAS do que nos pacientes sem história de HAS na família.

A associação entre FG e níveis pressóricos já foi descrita previamente ^(8,111,155). Azevedo e Gross ⁽⁸⁾ observaram níveis de PAS mais elevados em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e hiperfiltrantes do que nos normofiltrantes. Pecis e colaboradores ⁽¹¹¹⁾, através de monitorização ambulatorial da pressão de 24 h, demonstraram, em pacientes hiperfiltrantes normoalbuminúricos e normotensos, níveis noturnos mais elevados de PAD e também ausência do descenso noturno da PAD. Yip

e colaboradores ⁽¹⁵⁵⁾, após 10 anos de estudo, encontraram, na análise de regressão múltipla, que os valores finais de PAM estavam relacionados à presença de hiperfiltração glomerular e aos níveis de PAM no início do período de acompanhamento. A idade inicial não foi incluída na análise e os autores não avaliaram a história familiar de HAS nos pacientes estudados. Uma vez que a influência da idade sobre os níveis pressóricos é bem conhecida, e considerando que a idade no início do estudo dos pacientes avaliados por Yip ⁽¹⁵⁵⁾ não foi diferente da dos pacientes por nós estudados (média de 30 anos vs 31,7 anos), a inclusão da idade inicial como variável independente no modelo de regressão múltipla realizado pelos autores, poderia alterar os resultados.

Entre outros fatores de risco para o aumento dos níveis pressóricos na presente coorte, a relação entre níveis elevados de FG com o possível desenvolvimento de HAS, reforça o papel da hiperfiltração glomerular no desenvolvimento de nefropatia diabética. É possível que a predisposição para HAS nos pacientes com DM tipo 1 e a susceptibilidade para nefropatia diabética tenham, nos níveis elevados de FG, um mesmo marcador.

Filtração Glomerular

Evolução dos níveis de FG durante o estudo:

No presente estudo, os valores finais de FG foram menores do que os valores iniciais, com uma redução média de 0,19 ml/min/mês. Dos autores que avaliaram o papel da FG como fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética em pacientes normoalbuminúricos, apenas Levy-Marchal e colaboradores ⁽⁷⁵⁾ fizeram referência às alterações ocorridas nos níveis de FG durante o período de acompanhamento considerando todos os pacientes estudados. Após 3 anos de avaliação, os autores não observaram diferença entre os valores iniciais e finais de FG.

Na presente coorte, a redução de 0,23 ml/min/mês nos pacientes que desenvolveram nefropatia não foi significativa, provavelmente pelo reduzido número de pacientes neste grupo (n=4). Já nos pacientes que permaneceram normoalbuminúricos, os valores de FG diminuíram significativamente (0,19 ml/min/mês). Em apenas três estudos ^(93,96,122), foram descritas as alterações nos valores da FG nos pacientes que desenvolveram nefropatia diabética e nos que permaneceram normoalbuminúricos, sendo que nenhum destes quantifica estas alterações. Mogensen e colaboradores ⁽⁹⁶⁾ referem que, após 10 anos de acompanhamento, a FG não se modificou nos pacientes que permaneceram normoalbuminúricos. Nos pacientes que desenvolveram nefropatia, a FG inicial não foi avaliada. Em outro estudo, Mogensen ⁽⁹³⁾, assim como Rudberg e colaboradores ⁽¹²²⁾, observaram que a FG diminuiu apenas nos pacientes que desenvolveram nefropatia.

No presente estudo, foi observada redução nos valores de FG nos pacientes que desenvolveram e nos que não desenvolveram HAS, mas a redução foi três vezes maior nos pacientes que se tornaram hipertensos. A evolução da FG em relação ao desenvolvimento de HAS não foi avaliada por outros autores que acompanharam pacientes inicialmente normoalbuminúricos e normotensos.

Na coorte estudada, aproximadamente 62% dos pacientes apresentavam hiperfiltração glomerular no início do estudo. Esta prevalência é semelhante à observada por outros autores, em estudos cujo objetivo foi avaliar o papel da FG no desenvolvimento de nefropatia diabética ^(75,122). Quando os primeiros pacientes a ingressar na presente coorte completaram cerca de 3,5 anos de acompanhamento ⁽⁹⁾, os valores de FG diminuíram apenas nos pacientes hiperfiltrantes, em média 0,47 ml/min/mês. Após 8 anos, isto é, no presente estudo, novamente só nestes pacientes a diminuição dos níveis de FG foi significativa (0,26 ml/min/mês). Apesar da redução observada, os valores de FG ao final do estudo permaneceram maiores nos pacientes inicialmente hiperfiltrantes, quando comparados aos normofiltrantes. Dados semelhantes a estes foram descritos por Jones e colaboradores ⁽⁶¹⁾. Estes autores relataram, após cerca de 5 anos de acompanhamento de pacientes com duração de DM inicial de 8 anos, que a diminuição nos níveis de FG durante o estudo foi maior nos pacientes hiperfiltrantes (0,46 ml/min/mês) do que nos pacientes normofiltrantes (0,17 ml/min/mês). Após 10 anos de seguimento ⁽¹⁵⁵⁾, a FG diminuiu nos pacientes hiperfiltrantes (0,21 ml/min/mês) e nos normofiltrantes (0,13 ml/min/mês), sem

diferença estatística entre estes valores. A FG ao final do estudo permaneceu significativamente maior nos pacientes hiperfiltrantes. Boggetti e colaboradores ⁽¹⁴⁾ avaliando crianças com DM de início recente (2,6 anos), após acompanhamento de 2,5 anos, relataram maior redução nos valores de FG nos pacientes hiperfiltrantes do que nos normofiltrantes. A magnitude da diminuição observada por estes autores, tanto nos pacientes hiperfiltrantes (0,83 ml/min/mês) quanto nos normofiltrantes (0,28 ml/min/mês) poderia ser explicada pela menor duração de DM e pela diferente faixa etária dos pacientes estudados. A redução na queda da FG em função do aumento na duração de DM foi observada no presente estudo e no de Yip e colaboradores ⁽¹⁵⁵⁾, as duas coortes onde os pacientes foram avaliados em períodos consecutivos.

Nos pacientes do presente estudo, a redução dos valores de FG foi acompanhada por redução dos níveis de glico-hemoglobina. Entretanto, esta redução não foi diferente entre os pacientes com e sem nefropatia diabética, com e sem HAS e com e sem hiperfiltração glomerular, para que as diferenças na evolução da FG observadas nestes grupos pudessem ser atribuídas a diferenças no controle glicêmico.

O significado da redução da FG em pacientes com hiperfiltração glomerular ainda não está esclarecido, mas não parece indicar a presença de doença renal. É necessário um maior tempo de acompanhamento destes pacientes para que a importância destas alterações sejam definidas.

Fatores de risco para a redução dos níveis de FG durante o estudo:

Na presente coorte, a redução dos níveis de FG durante o período de acompanhamento foi relacionada aos valores iniciais de FG e ao controle glicêmico durante o estudo, sem relação com os níveis iniciais de EUA e de PAM.

Em apenas dois dos estudos ^(14,61,155) com pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos com o objetivo de avaliar os fatores de risco para nefropatia, as possíveis causas para a redução nos níveis de FG foram analisadas. Bognetti e colaboradores ⁽¹⁴⁾ observaram que a diminuição dos valores de FG, após 2,5 anos, se correlacionou com os valores iniciais da FG, mas não com os níveis iniciais de EUA e PAM ou com a média da glico-hemoglobina durante o estudo. Os autores não realizaram análises de regressão múltipla. Embora Jones e colaboradores ⁽⁶¹⁾, após 5 anos de estudo, tenham relatado que a redução da FG se correlacionou com a FG inicial nos pacientes hiperfiltrantes, ao término de 10 anos de acompanhamento ⁽¹⁵⁵⁾, a presença de hiperfiltração glomerular, os níveis de EUA, os valores de pressão arterial e os valores de glico-hemoglobina não foram fatores de risco para a redução dos níveis de FG. A redução nos níveis de glico-hemoglobina observada neste último estudo ⁽¹⁵⁵⁾ foi modesta, quando comparada à ocorrida na presente coorte. Isto poderia explicar o fato dos autores não terem encontrado relação entre a redução da FG e controle glicêmico, apesar desta ser uma relação bem estabelecida ^(90,107,153).

Outro possível fator de risco para modificações na FG é a ingestão protéica. A redução do teor protéico da dieta, avaliada pelo níveis de uréia urinária, é capaz de

reduzir os níveis de FG em curto período de tempo ^(10,120), assim como, em dietas hiperprotéicas, os valores da FG são maiores do que em dietas normoprotéicas ⁽⁷¹⁾. No presente estudo, apesar de níveis de uréia urinária mais elevados ao final do período de acompanhamento, os valores de FG diminuíram. Além disto, quando a média dos níveis de uréia urinária durante o estudo foi acrescentada no modelo de regressão múltipla, ela não foi relacionada à modificação dos valores de FG. Entre os estudos longitudinais em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos avaliando as alterações na FG, o único que avaliou os níveis de uréia urinária foi o de Boggetti e colaboradores ⁽¹⁴⁾. Os autores não observaram diferença nos valores iniciais de uréia urinária entre os pacientes com FG normal ou aumentada e não realizaram análises contemplando as duas variáveis.

Complicações crônicas

Retinopatia:

Na presente coorte não foi observado aumento significativo na presença de retinopatia durante o estudo. Ao final do período de acompanhamento, a prevalência de retinopatia diabética foi 35,3% e a incidência cumulativa foi 18,5%.

Estudos transversais, que utilizaram fundoscopia direta sob midríase para a avaliação de retinopatia diabética, descreveram resultados de prevalência semelhantes aos da presente coorte. Marshall e colaboradores ⁽⁸⁰⁾, em pacientes com aproximadamente a mesma duração de DM e idade dos pacientes descritos no presente estudo, relataram uma prevalência de retinopatia de 30%. Também Wiseman e colaboradores ⁽¹⁵⁴⁾, ao avaliarem pacientes com duração de DM semelhante, observaram uma prevalência de 37,5% desta complicação.

Em estudos prospectivos com 10 anos de duração ^(93,96) envolvendo pacientes normoalbuminúricos com longa duração do DM ao final do período de acompanhamento (23 e 18 anos), foi observada uma elevada incidência cumulativa de retinopatia diabética (72% e 83,3%). Esta maior incidência pode ser atribuída à associação positiva entre duração do DM e retinopatia ^(102,136). Considerando-se a importância do controle glicêmico no desenvolvimento de retinopatia ⁽¹⁴⁰⁾, o mau controle glicêmico observado nestes pacientes também pode ter contribuído para a alta incidência de retinopatia.

Nos outros estudos longitudinais em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos, a presença de retinopatia não foi avaliada ^(14,30,74,75,114,122,155), foi avaliada por outro método ⁽¹⁴⁰⁾, não foi expressa com medida de frequência ^(23,79) ou, ainda, foi descrita apenas como prevalência no início ^(44,84,85,112) e/ou no final do período de acompanhamento ^(73,84,89). Não é possível, portanto, realizar comparações entre a incidência de retinopatia nestes estudos e na presente coorte.

Neuropatia periférica e autonômica:

Durante este estudo foi observado aumento significativo na presença de neuropatia periférica e autonômica. A prevalência de neuropatia periférica ao final do estudo foi 61,8% e a de neuropatia autonômica 15,2%. Como nenhum dos pacientes avaliados apresentava neuropatia no início do estudo, estes valores correspondem, também, aos valores de incidência cumulativa ao final do estudo.

A comparação da frequência de neuropatia periférica entre este estudo e os demais é limitada pelo emprego de diferentes definições de neuropatia e de diferentes métodos diagnósticos. Em estudo transversal, Marshall e colaboradores ⁽⁸⁰⁾ descreveram uma prevalência de neuropatia periférica de 7,5% em pacientes com 45 anos de idade e 18 anos de duração do DM, em média. A frequência de neuropatia foi avaliada apenas através da presença de sintomas compatíveis e da pesquisa do reflexo

aquileu. A sensibilidade vibratória não foi testada, o que pode justificar a menor prevalência observada ⁽⁸¹⁾.

Na maioria das coortes de pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos, cujo objetivo foi estudar o desenvolvimento de nefropatia diabética (14,23,30,44,74,75,79,85,89, 93,96,112,114,122,155), não existe referência quanto à avaliação da presença de neuropatia.

No “Diabetes Control and Complications Trial” ⁽¹³⁹⁾ a incidência cumulativa de neuropatia periférica após 5,3 anos foi 11,3% e a de neuropatia autonômica 4%. Estes dados se referem aos pacientes inicialmente normoalbuminúricos e com ausência de retinopatia ou neuropatia no início do estudo, tanto em tratamento intensificado quanto convencional. O menor período de acompanhamento destes pacientes no final do estudo, assim como a menor idade (32 anos) e duração de DM (8 anos) quando comparados aos pacientes da presente coorte, podem justificar as menores taxas de incidência descritas.

Comentários Finais

Nos pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos desta coorte, a presença de retinopatia diabética pode representar um marcador precoce de alterações hemodinâmicas generalizadas, que levariam a um aumento da vulnerabilidade vascular e predisporiam ao desenvolvimento de nefropatia diabética. Níveis elevados de FG possivelmente representam esta alteração hemodinâmica em nível glomerular. A redução dos valores de FG, assim como o aumento dos valores de EUA observado somente nos pacientes hiperfiltrantes, sugere que a hiperfiltração glomerular represente um marcador do desenvolvimento de nefropatia diabética. A presença de história familiar de HAS e de valores elevados de FG como determinantes dos níveis de pressão arterial estabelecem uma conexão entre fatores genéticos, alterações da homeostase pressórica e hemodinâmica renal. Estas observações reforçam a hipótese de que o desenvolvimento da nefropatia diabética dependa da presença de predisposição genética para HAS, com as conseqüentes alterações hemodinâmicas, e da presença de condições ambientais desfavoráveis, como o mau controle glicêmico.

CONCLUSÕES

O desenvolvimento de nefropatia diabética nesta coorte de pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos foi associado apenas à presença de retinopatia diabética no início do estudo.

Os níveis de pressão arterial sistêmica aumentaram ao longo do estudo, em especial nos pacientes com valores mais elevados de FG, idade mais avançada e história familiar de HAS.

Os pacientes hiperfiltrantes apresentaram diminuição progressiva dos valores de FG e aumento dos níveis de EUA. Nos pacientes normofiltrantes os valores de FG e de EUA permaneceram estáveis durante o período do estudo.

Em relação às complicações crônicas ao final do estudo, houve aumento apenas na frequência de neuropatia periférica e de neuropatia autonômica.

BIBLIOGRAFIA

1. ADRAGNA NC, CANESSA ML, SOLOMON H, SLATER E, TOSTESON DC. Red cell lithium-sodium countertransport and sodium-potassium cotransport in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1982; 4: 795-804.
 2. ALLAIN CC, POON LS, CHAN CS, RICHMOND W, FU FC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470-475.
 3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Medical management of insulin-dependent (type I) diabetes. Alexandria, VA, EUA, 1994.
 4. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Nutrition Recommendations and Principles for People with Diabetes Melitus. *Diabetes Care* 1997; 20 (suppl 1): S14-S17.
 5. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20 (suppl 1): S24-S27.
 6. ANDERSEN AR, CHRISTIANSEN JS, ANDERSEN JK, KREINER S, DECKERT T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. An epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501.
-

7. AZEVEDO MJ. Hiperfiltração glomerular em pacientes diabéticos tipo I e efeito da dieta hipoprotéica a curto prazo sobre a filtração glomerular e a excreção urinária de albumina. Dissertação de mestrado do Curso de Pós-Graduação de Medicina: Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Dezembro, 1988.
8. AZEVEDO MJ, GROSS JL. Systolic hypertension in IDDM patients with hyperfiltration and normal albumin excretion rates. *Diabetes Care* 1990; 13: 452-453.
9. AZEVEDO MJ, GROSS JL. Follow-up of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 611.
10. AZEVEDO MJ, PADILHA LM, GROSS JL. A short-term low-protein diet reduces glomerular filtration rate in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Braz J Med Biol Res* 1990; 23: 647-654.
11. BARZILAY J, WARRAM JH, BAK M, LAFFEL LMB, CANESSA M, KROLEWSKI AS. Predisposition to hypertension: Risk factor for nephropathy and hypertension in IDDM. *Kidney Int* 1992; 41; 723-730.
12. BLACK D, JAMES WPT, BESSER GM, et al. Obesity: A report of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond* 1983; 17:5.
13. BOERWINKLE E, TURNER ST, WEINSHILBOUM R, JOHNSON M, RICHELSON E, SING CF. Analysis of the distribution of sodium-lithium countertransport in a sample representative of the general population. *Genetics Epidemiology* 1986; 3: 365-78.

14. BOGNETTI E, MESCHI F, BONFANTI R, GIANOLLI L, CHIUMELLO G. Decrease of glomerular hyperfiltration in short-term diabetic adolescents without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1993; 16: 120-124.
15. BORCH-JOHNSEN K, ANDERSEN PK, DECKERT T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28: 590-596.
16. BORCH-JOHNSEN K, NORGAARD K, HOMMEL E, et al. Is diabetic nephropathy an inherited complication? *Kidney Int* 1992; 41: 719-722.
17. BROCHNER-MORTENSEN J. Glomerular filtration rate and extracellular fluid volumes during normoglycemia and moderate hyperglycemia in diabetics. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 32: 311-316.
18. BROWNLEE M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992; 15: 1835-1843.
19. CANANI LH. Agregação familiar de nefropatia diabética em pacientes com diabete melito não dependente de insulina. Dissertação de mestrado do Curso de Pós-Graduação de Medicina: Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Agosto, 1996.
20. CHANTLER C, BARRAT TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of 51-chromium edetic acid. *Arch Dis Child* 1972; 47: 613-617.

21. CHASE HP, GARG SK, MARSHALL G, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 1991; 265: 614-617.
22. CHAVERS BM, MAUER SM, RAMSAY RC, STEFFES MW. Relationship between retinal and glomerular lesions in IDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 441-446.
23. CHIARELLI F, VERROTTI A, MORGESE G. Glomerular hyperfiltration increases the risk of developing microalbuminuria in diabetic children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 154-158.
24. CHRISTIANSEN JS. On the pathogenesis of the increased glomerular filtration rate in short-term insulin-dependent diabetes. *Dan Med Bull* 1984; 31: 1012-1018.
25. CHRISTIANSEN JS. Glomerular hyperfiltration in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1985; 2 : 235-39.
26. CHRISTIANSEN JS, FRANDBSEN, PARVING H-H. Effect of intravenous glucose infusion on renal function in normal man and in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1981; 21: 368-373.
27. COHEN AH, MAMPASO F, ZAMBOUI L. Glomerular podocyte degeneration in human renal disease. *Lab Invest* 1977; 37: 40-42.

28. COHEN DL, ALLAWI J, BROPHY K, KEEN H, VIBERTI GC. Tolerance, safety and effects of Stabii, na aldose reductase inhibitor in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria (Abstract). *Diabetologia* 1989; 31: 477A.
29. Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type I) diabetes. IDDM Consensus Guidelines. European IDDM Police Group, 1993.
30. COONROD BA, ELLIS D, BECKER DJ, et al. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 1376-1383.
31. CRUICKSHANKS KJ, RITTER LL, KLEIN R, MOSS SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100: 862-867.
32. DADONE MM, HASSTEDT SJ, HUNT SC, SMITH JB, ASH KO, WILLIAMS RR. Genetic analysis of sodium-lithium countertransport in ten hypertension-prone kindreds. *Am J Med* 1984; 17: 565-77.
33. DECKERT T, ANDERSEN AR, CHRISTIANSEN JS, ANDERSEN JK. Course of diabetic nephropathy. Factors related to development. *Acta Endocrinol* 1981; 242: 14-15.
34. DECKERT T, FELDT-RASMUSSEN D, BORCH-JOHNSEN K, JENSEN T, KOFOED-ENEVOLDSEN A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-226.

35. DIAMOND JR. The role of cholesterol in glomerular injury. In: *Contemporary issues in nephrology*. Keane W, 2. ed. New York: Churchill Livingstone, 1991. p.109-126.
36. DORIA A, WARRAM JH, KROLEWSKI AS. Genetic predisposition to diabetic nephropathy. Evidence for a role of the angiotensin I converting enzyme gene. *Diabetes* 1994; 43: 690-695.
37. EBELING P, KOIVISTO VA. Occurrence and interrelationships of complications in insulin-dependent diabetes in Finland. *Acta Diabetol* 1997; 34: 33-38.
38. EGGERS PW. Effect of transplantation on the medicare end-stage renal disease program. *N Engl J Med* 1988; 318: 223-229.
39. EWING DJ, MARTYN CN, YOUNG RJ, CLARKE MB. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-498.
40. FABINY DL, ERTINGSHAUSEN G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentrifChem. *Clin Chem* 1971; 17: 696.
41. FARONATTO PP, MAIOLI M, TONOLO G, et al. Clustering of albumin excretion rate abnormalities in caucasian patients with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 816-823.
42. FIORETTO P, STEFFES MW, MAUER M. Glomerular structure in non-proteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes* 1994; 43: 1358-1364.

43. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. *Clinical Epidemiology: the essential*. 3rd edition. Williams & Wilkins, 1996. Baltimore, Maryland. pp113-114.
44. FORSBLOM CM, GROOP PH, EKSTRAND A, GROOP LC. Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes of long duration. *Br Med J* 1992; 305: 1051-1053.
45. FREIRE MBS, FERREIRA SRG, VIVOLO MA, OLIVEIRA JM, ZANELLA MT. Familial hypertension and albuminuria in normotensive type I diabetic patients. *Hypertension* 1994; 23 (suppl I): I-256-I-258.
46. FRIEDMAN R, AZEVEDO MJ, GROSS JL. Is endogenous creatinine clearance still a reliable index of glomerular filtration rate in diabetic patients ? *Brazilian J Med Biol Res* 1988; 21: 941-944.
47. GIFFORD RW Jr. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: insights and highlights from the chairman. *Cleve Clin J Med* 1993; 60: 273-277.
48. GILBERT R, PHILLIPS P, CLARKE C, JERUMS G. Day-night blood pressure variation in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 1995; 17: 824-827.
49. GROPPOLI A, GIORGI DMA, OMBONI S, PARATI G, MARCIA G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertension* 1992; 10: 495-499.

50. GROSS JL, EIZERIK DL, KRUTER RHE. Duração do diabetes melito e complicações microangiopáticas. *Rev Ass Med Bras* 1982; 28: 140-142.
51. GRUDEN G, CAVALLO-PERIN P, BAZZAN M, STELLA S, VUOLO A, PAGANO G. PAI-1 and factor VII activity are higher in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1994; 43: 426-429.
52. HANNEDOUCHE TP, MARQUES LP, NATOV S, et al. Renal abnormalities in normotensive insulin-dependent diabetic offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1992; 19: 378-384.
53. HANSEN KW, PEDERSEN MM, CHRISTIANSEN JS, MOGENSEN CE. Diurnal blood pressure variation in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *J Int Med* 1993; 234: 175-180.
54. HAWTHORNE VM. Preventing the kidney disease of diabetes mellitus: public health perspectives. Consensus statement. *Am J Kidney Dis* 1989; 1: 2-6.
55. HOSTETTER TH, RENNKE HG, BRENNER BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982; 72: 375-380.
56. IRELAND JT, VIBERTI GC, WATKINS PJ. The kidney and urinary tract. In: Complications of diabetes. 2nd Ed. Keen H, Jarret J, Eds. London, Edward Arnold LTD, 1982, p. 137-178.
57. JARRET RJ, VIBERTI GC, ARGYROPOULOS A, HILL RD, MAHUM U, MURRELS TJ. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetic Med* 1984; 1: 17-19.

58. JONES SL, CLOSE CE, MATTOCK MB, et al. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. *Br Med J* 1988; 29: 487-490.
59. JONES SL, FARIA J, TARIQ T, MATTOCK MB, VIBERTI GC. Sodium-lithium countertransport activity and serum lipoproteins in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetic Med* 1989; 6 (suppl 2): 28A.
60. JONES SL, TREVISAN R, TARIQ T, et al. Sodium-lithium countertransport in microalbuminuric insulin-dependent diabetic patients. *Hypertension* 1990; 15: 570-575.
61. JONES SL, WISEMAN MJ, VIBERTI GC. Glomerular hyperfiltration as a risk factor for diabetic nephropathy: Five-year report of a prospective study. *Diabetologia* 1991; 34: 59-60.
62. KAHN HA, SEMPOS CT. *Statistical methods in epidemiology*. Oxford University Press Inc., 1989: Follow-up studies: person-years.
63. KEEN H, CHOUVERAKISH C. An immunoassay method for urinary albumin at low concentration. *Lancet* 1963; 2: 913-916.
64. KEEN H, CHOUVERAKISH C, FULLER JH, JARRET RJ. The concomitants of raised blood sugar: studies in newly detected hyperglycemic. II. Urinary albumin excretion, blood pressure and their relation to blood sugar levels. *Guy's Hospital Reports* 1969; 118: 247-252.

65. KOFOED-ENEVOLDSEN A, BORCH-JOHNSEN K, KREINER S, NERUP J, DECKERT T. Declining incidence of persistent proteinuria in type I (insulin-dependent) diabetic patients in Denmark. *Diabetes* 1987; 36: 205-209.
66. KOSTRABA JN, KLEIN R, DORMAN JS, et al. The epidemiology of diabetes complications study IV. Correlates of diabetic background and proliferative retinopathy. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 381-391.
67. KRISHMA GG, NEWELL G, MILLER E, et al. Protein-induced glomerular hyperfiltration. Role of hormonal factors. *Kidney Int* 1988; 33: 578-583.
68. KROLEWSKI AS, CANESSA M, WARRAM JH, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 140-145.
69. KROLEWSKI AS, LAFFEL LMB, KROLEWSKI M, QUINN M, WARRAM JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332: 1251-1255.
70. KROLEWSKI AS, WARRAM JH, CHRISTLIEB AR, BUSICK EJ, KAHN CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 78 : 785-94, 1985.
71. KUPIN WL, CORTES P, DUMLER F, FELDKAMP CS, KILATES MC, LEVIN NW. Effect of renal function of change from high to moderate protein intake in type I diabetic patients. *Diabetes* 1987; 36: 73-79.

72. LATNER AL. Protein Metabolism. In: Clinical Biochemistry. Edited by Cantarow and Trumper. Seventh edition. Albert L. Latner. WB Saunders Company, 1975. pp. 147-234.
73. LERVANG H-H, JENSEN S, BRØCHNER-MORTENSEN J, DITZEL J. Early glomerular hyperfiltration and the development of late nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988; 31: 723-729.
74. LERVANG H-H, JENSEN S, BRØCHNER-MORTENSEN B, DITZEL J. Does increased glomerular filtration rate or disturbed tubular function early in the course of childhood type 1 diabetes predict the development of nephropathy? *Diabetic Medicine* 1992; 9: 635-640.
75. LEVY-MARCHAL C, LABORDE K, KINDERMANS C, DECHAUX M, CZERNICHOW P. Persisting glomerular hyperfiltration in short-term diabetic children without microalbuminuria. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 712-716.
76. LLOYD CE, ORCHARD TJ. Diabetes complications: the renal-retinal link. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1995; 18: 1034-1036.
77. MANGILI R, DEFERRARI G, DI MARIO U, et al. Arterial hypertension and microalbuminuria in IDDM: The Italian Microalbuminuria Study. *Diabetologia* 1994; 37: 1015-1024.
78. MARRE M, BERNADET P, GALLOIS Y, et al. relationships between Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 43:384-88, 1994.

79. MARSHAL SM, on behalf of MICROALBUMINURIA COLLABORATIVE STUDY GROUP, UNITED KINGDON. Factors involved in the transition from normo-to micro-albuminuria in IDDM. European Diabetic Nephropathy Study Group 9th Meeting, May 3-4, 1996. Parma, Italy.
80. MARSHALL SM, ALBERTI KGMM. Comparison of the prevalence and associated features of abnormal albumin excretion in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Quarterly J Med* 1989; 261: 61-71.
81. MASER RE, NIELSEN VK, BASS EB, et al. Measuring diabetic neuropathy: assessment and comparison of clinical examination and quantitative sensory testing. *Diabetes Care* 1989; 12: 270-275.
82. MATHIESEN ER, FELDT-RASMUSSEN B, HOMMEL E, DECKERT T, PARVING H-H. Stable glomerular filtration rate in normotensive IDDM patients with stable microalbuminuria. A 5-year prospective study. *Diabetes Care* 1997; 20: 286-289.
83. MATHIESEN ER, OXENBØLL B, JOHANSEN K, SVENDSEN PA, DECKERT T. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 26: 406-410.
84. MATHIESEN ER, RØNN B, JENSEN T, STORM B, DECKERT T. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990; 39: 245-249.
85. MATHIESEN ER, RØNN B, STORM B, FOGHT H, DECKERT T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 482-487.

86. MCGOWAN MW, ARTISS JD, STRANDBERGH DR, ZAK B. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 1983; 29: 538-542.
87. MESSENT JWC, ELLIOTT TG, HILL RD, JARRETT RJ, KEEN H, VIBERTI GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: A twenty-three years follow-up study. *Kidney Int* 1992; 41: 836-839.
88. MICROALBUMINURIA COLLABORATIVE STUDY GROUP, UNITED KINGDOM. Microalbuminuria in type I diabetic patients. Prevalence and clinical characteristics. *Diabetes Care* 1992; 15: 495-501.
89. MICROALBUMINURIA COLLABORATIVE STUDY GROUP, UNITED KINGDOM. Risk factors for development of microalbuminuria in insulin-dependent patients: a cohort study. *Br Med J* 1993; 306: 1235-1239.
90. MOGENSEN CE. Kidney function and glomerular permeability to macromolecules in early juvenile diabetes. *Dan Med Bull* 1972; 19 (suppl 3): 1-40.
91. MOGENSEN CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scan J Clin Lab Invest* 1976, 36: 383-388.
92. MOGENSEN CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl Med J* 1984; 310: 356-360.
93. MOGENSEN CE. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetes and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 201-206.

94. MOGENSEN CE. Glomerular hyperfiltration in human diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17: 770-775.
95. MOGENSEN CE, ANDERSEN MJF. Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes* 1973; 22: 706-712.
96. MOGENSEN CE, CHRISTENSEN CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
97. MOGENSEN CE, CHRISTENSEN CK, PEDERSEN MM, et al. Renal and glycemic determinants of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric diabetics. *J Diabetic Complic* 1990; 4: 159-165.
98. MOGENSEN CE, POULSEN PL. Epidemiology of microalbuminuria in diabetes and in the background population. *Curr Opinion Nephrol Hypertens* 1994; 3: 248-256.
99. MOGENSEN CE, VESTBO E, POULSEN PL, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observation on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995; 18: 572-581.
100. MOORE WV, DONALDSON DL, CHONKO AM, IDEUS P, WIEGMANN TB. Ambulatory blood pressure in type I diabetes mellitus. Comparison to presence of incipient nephropathy in adolescents and young adults. *Diabetes* 1992; 41: 1035-1041.
101. MÜLHAUSER I. Smoking and diabetes. *Diabetic Med* 1990; 7: 10-15.

102. NATHAN DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676-1685.
103. NAIR KS, PABICO RC, TRUGLIA JA, MCKENNA BA, STATT M, LOCKWOOD DH. Mechanism of glomerular hyperfiltration after a protein meal in humans. *Diabetes Care* 1994; 17 : 711-15.
104. ORCHARD TJ, DORMAN JS, MASER RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990; 39: 1116-1124.
105. PARVING H-H, ANDERSEN AR, SMIDT UM, SVENDSEN PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; i: 1175-1179.
106. PARVING H-H, HOMMEL E, MATHIESEN E, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1988; 296: 156-160.
107. PARVING H-H, NOER I, DECKERT T, et al. The effect of metabolic regulation on microvascular permeability to small and large molecules in short-term juvenile diabetics. *Diabetologia* 1976; 12: 161-166.
108. PARVING H-H, OXENBØLL B, SVENDSEN PA, CHRISTIANSEN JS, ANDERSEN AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 550-555.

109. PARVING H-H, VIBERTI GC, KEEN H, CHRISTIANSEN JS, LASSEN NA. Hemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy. *Metabolism* 1983; 32 : 943-49.
110. PECIS M, AZEVEDO MJ, GROSS JL. Chicken and fish diet reduces glomerular hyperfiltration in IDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17 : 665-72.
111. PECIS M, AZEVEDO MJ, GROSS JL. Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric IDDM patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 1329-1333.
112. POULSEN PL, HANSEN KW, MOGENSEN CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo-to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 1248-1253.
113. QUINN M, ANGELICO MC, WARRAM JH, KROLEWSKI AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 940-945.
114. RAAL FJ, KALK WJ, TAYLOR DR, OSLER CE, PANZ VR. The relationship between the development and progression of microalbuminuria and arterial blood pressure in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 16: 221-227.
115. REICHARD P, NILSSON BY, ROSENQUIST V. The effect of long term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304-309.

116. REICHARD P, ROSENQUIST V. Nephropathy is delayed by intensified insulin treatment in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and retinopathy. *J Int Med* 1989; 226: 81-87.
117. ROSSING P, HOUGAARD P, BORCH-JOHNSEN K, PARVING H-H. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow-up study. *Br Med J* 1996; 313: 779-784.
118. ROSSING P, ROSSING K, JOCOBSEN P, PARVING H-H. Unchanged incidence of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1995; 44: 739-743.
119. RUDBERG S, DAHLQUIST G. Determinants of progression of microalbuminuria in IDDM adolescents. *Diabetes Care* 1996; 19: 369-371.
120. RUDBERG S, DAHLQUIST G, APERIA A, PERSSON B. Reduction of protein intake decreases glomerular filtration rate in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients mainly in hyperfiltering patients. *Diabetologia* 1988; 31: 878-883.
121. RUDBERG S, OSTERBY R, DAHLQUIST G, NYBERG G, PERSSON B. Predictors of renal morphological changes in the early stage of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 265-271.
122. RUDBERG S, PERSSON B, DAHLQUIST G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy - An 8-year prospective study. *Kidney Int.* 1992; 41: 822-828.

123. SAMPSON MJ, CHAMBERS JB, SPRIGINGS DC, DRURY PL. Intraventricular septal hypertrophy in type 1 diabetic patients with microalbuminuria or early proteinuria. *Diabetic Med* 1989; 7: 126-131.
124. SAMPSON MJ, CHAMBERS JB, SPRIGINGS DC, DRURY PL. Abnormal diastolic function in patients with type 1 diabetes and early nephropathy. *Br Heart J* 1990; 64: 266-271.
125. SAWICKI PT, DIDJURGEIT U, MÜLHAUSER I, BENDER R, HEINEMANN L, BERGER M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 126-131.
126. SEAQUIST ER, GOETZ FC, RICH S, BARBOSA J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320 : 1161-1165.
127. SCHAFFER R, VELAPOLDI RA, PAULE RC, et al. A multilaboratory-evaluated reference method for the determination of serum sodium. *Clin Chem* 1981; 27; 1824-1828.
128. SHIELD JP, HUNT, LP, KARACHALIOU F, KARAVANAKI K, BAUM JD. Is microalbuminuria progressive ? *Arch Dis Child* 1995; 73: 512-514.
129. SHIMOMURA H, SPIRO RG. Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes. *Diabetes* 1987; 36 : 374-81.

130. SINHA RN, PATRICK AW, RICHARDSON L, WALLYMAHMED M, MACFARLANE IA. A six-year follow-up study of smoking habits and microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J* 1997; 73: 293-294.
131. SOLLING K, CHRISTENSEN CK, SOLLING J, CHRISTIANSEN JS, MOGENSEN CE. Effect on renal haemodynamics, glomerular filtration rate and albumin excretion of high oral protein load. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46 : 351-57.
132. STEHOUWER CDA, NAUTA JJP, ZELDENRUST GC, HACKENG WHL, DONKER AJM, DEN OTTOLANDER GJH. Urinary Albumin Excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Lancet* 1992; 340: 319-23.
133. STEPHENSON JM, FULLER JH, VIBERTI GC, SJOLIE AK, NAVALESI R. Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1995; 38: 599-603.
134. TALK H, SHUBERT GE. Enzymatische harnstoffbestimmung in blut und serum in optischen test nach warburg. *Klin Wschr* 1965; 43: 174-175.
135. TARNOW L, CAMBION F, ROSSING P, et al. Lack of relationship between an insertion deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene and diabetic nephropathy and proliferative retinopathy in IDDM patients. *Diabetes* 1995; 44: 489-494.

136. TESFAYE S, STEVENS LK, STEPHENSON JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377-1384.
137. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. 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.
138. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. Effect of intense therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-1720.
139. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Int Med* 1995; 122: 561-568.
140. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 36-51.
141. THE WORKING GROUP ON HYPERTENSION IN DIABETES. Statement on Hypertension in Diabetes Mellitus. Final Report. *Hypertension* 1994; 23:145-158.

142. THUESEN L, CHRISTIANSEN JS, MOGENSEN CE, HENNINGSEN P. Cardiac hyperfunction in insulin-dependent diabetic patients developing microvascular complications. *Diabetes* 1988; 37: 851-856.
143. TRINDER P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a noncarcinogenic chromogen. *J Clin Path* 1969; 22: 158-161.
144. TRIVELLI LA, RANNEY HM, LAI HT. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971; 284: 353-357.
145. VIBERTI GC, BILOUS RW, MACKINTOSH D, KEEN H. Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. A prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 256-264.
146. VIBERTI GC, JARRET RJ, MAHMUD U, HILL RD, ARGYROPOULOS A, KEEN H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; i: 1430-1432.
147. VIBERTI GC, KEEN H, WISEMAN MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics. *Br Med J* 1987; 295: 515-517.
148. VIBERTI GC, MACKINTOSH D, BILOUS RW, KEEN H. Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variation of glycaemia. *Kidney Int* 1982; 21: 714-720.
149. WALKER JD, TARIQ T, VIBERTI GC. Sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy and their parents. *Br Med J* 1990; 301: 635-8.

150. WANG PH, LAU J, CHALMERS TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306-1309.
151. WARRAM JH, GEARIN G, LAFFEL L, KROLEWSKI AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1-8.
152. WISEMAN MJ, MANGILI R, ALBERETTO M, KEEN H, VIBERTI GC. Glomerular response mechanisms to glycemic changes in insulin-dependent diabetics. *Kidney Int* 1987; 31 : 1012-18.
153. WISEMAN MJ, SAUNDERS AJ, KEEN H, VIBERTI GC. Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1985; 312: 617-621.
154. WISEMAN M, VIBERTI G, MACKINTOSH D, JARRETT RJ, KEEN H. Glycaemia, arterial pressure and micro-albuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984; 26: 401-405.
155. YIP JW, JONES SL, WISEMAN MJ, HILL C, VIBERTI GC. Glomerular hiperfiltration in the prediction of nephropathy in IDDM. A 10-year follow-up study. *Diabetes* 1996; 45: 1729-1733.
156. ZATZ R, BRENNER BM. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: The hemodynamic view. *Am J Med* 1986; 80 : 443-53.

157. ZELMANOVITZ T, GROSS JL, OLIVEIRA JR, PAGGI A, TATSCH M, AZEVEDO MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 516-519.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

Termo de Consentimento

O projeto de pesquisa intitulado “**Evolução da Filtração Glomerular e Excreção Urinária de Albumina em Pacientes com Diabete Mérito Insulino-Dependente Normoalbuminúricos**” será desenvolvido dentro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Recentemente, têm sido descritas alterações em pacientes diabéticos que ocorrem antes do aparecimento das complicações crônicas (dos rins, dos olhos e dos nervos). Estas alterações parecem prever o aparecimento de complicações futuras do diabete e, eventualmente, podem ser revertidas por medidas adequadas. Recomenda-se o acompanhamento ao longo do tempo destes achados, no sentido de detectar e tratar precocemente as complicações crônicas do diabete.

Este estudo visa identificar estas alterações avaliando o paciente diabético como um todo: função dos rins, função cardíaca, função dos nervos, função dos olhos.

Nenhum dos exames envolve qualquer risco de vida para os pacientes. Na medida da função dos rins é utilizado material radioativo. A quantidade de radiação a que o paciente será exposto é comparável à metade da radiação que uma pessoa é exposta ao fazer 1 radiografia dos pulmões.

Eu, fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido, tanto dos desconfortos ou riscos previstos quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, sei que novas informações obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa face a estas informações.

O profissional Dr. (Dr^a.) certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial e que posso entrar em contato com ele pelo telefone: **(051) 331 6699 Ramal 2127**.

Fui informado que caso existam danos a minha saúde causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que, caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Assinatura do paciente:

Assinatura do investigador:

APÊNDICE 2

Características Clínicas e Laboratoriais dos Pacientes com DM tipo 1

*

Características clínicas dos pacientes com DM tipo 1 no início do estudo.

Nome	Idade (anos)	Sexo	IMC (kg/m ²)	Fumo	Duração DM (anos)	História Familiar DM	História Familiar HAS	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)
A.A.N.	34,3	masculino	23,6	nunca	7,2	negativa	positiva	100	60	73,30
A.L.C.	27,3	masculino	22,3	nunca	5,2	negativa	positiva	108	82	90,70
A.M.S.	35,3	feminino	23,4	passado	2,2	negativa	positiva	110	80	90,00
A.S.	23,5	masculino	15,9	atual	2,2	positiva	negativa	120	80	93,30
C.A.S.	32,2	masculino	24,5	atual	2,8	negativa	negativa	110	60	76,70
C.C.P.	26,3	masculino	22,6	nunca	7,0	negativa	positiva	125	80	95,00
C.G.	40,8	feminino	22,9	nunca	17,0	negativa	negativa	134	88	110,00
C.O.	35,0	masculino	22,6	atual	12,5	negativa	negativa	98	70	79,30
D.O.P.	35,3	masculino	22,8	passado	5,2	positiva	negativa	130	90	103,30
D.R.	26,0	masculino	21,2	atual	4,0	positiva	positiva	120	80	93,30
E.K.	37,8	masculino	22,0	atual	3,6	positiva	negativa	80	52	61,30
E.L.	38,8	masculino	23,8	passado	4,8	negativa	positiva	90	62	71,30
E.R.S.	23,1	feminino	21,7	atual	5,8	positiva	positiva	110	65	80,00
J.C.S.	29,6	masculino	22,4	atual	4,0	negativa	positiva	110	70	83,30
J.C.T.	27,0	masculino	23,3	nunca	7,0	negativa	positiva	115	75	88,30
J.L.B.	29,8	masculino	22,8	nunca	10,0	negativa	positiva	140	90	106,70
L.A.C.	28,1	masculino	23,8	atual	4,8	negativa	negativa	120	70	86,70
L.C.K.	29,2	masculino	20,2	passado	24,2	negativa	positiva	110	80	90,00
M.E.P.	42,1	feminino	22,6	passado	5,3	negativa	negativa	120	60	80,00
M.F.R.	24,8	feminino	17,6	nunca	6,2	negativa	negativa	120	80	93,30
M.G.K.	22,4	feminino	18,1	nunca	9,9	negativa	negativa	98	68	78,00
M.P.	37,2	feminino	21,2	nunca	4,7	negativa	positiva	100	60	73,30
N.U.	25,2	feminino	23,4	nunca	7,2	negativa	negativa	120	70	86,70
R.N.A.	29,2	feminino	28,0	atual	25,2	negativa	positiva	120	80	93,30
R.Q.S.	48,7	masculino	29,6	passado	12,5	negativa	positiva	125	78	93,70
R.S.	30,3	feminino	24,7	nunca	4,0	positiva	positiva	140	90	106,70
R.S.	41,9	masculino	19,3	nunca	5,0	positiva	positiva	120	80	93,30
S.M.T.	24,3	feminino	20,7	nunca	2,4	negativa	positiva	95	60	71,60
S.S.	36,5	masculino	23,5	passado	1,5	positiva	positiva	102	86	91,30
S.S.R.	30,8	feminino	22,3	atual	4,8	negativa	positiva	130	60	83,30
T.C.K.	22,8	feminino	20,9	nunca	5,6	negativa	positiva	104	80	88,00
T.V.S.	31,1	feminino	22,2	atual	7,8	negativa	negativa	110	60	76,70
V.L.R.	35,5	masculino	23,7	passado	5,6	negativa	negativa	133	74	93,70
V.O.	37,0	masculino	21,4	passado	4,3	positiva	negativa	103	85	91,00

DM: diabetes melito; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média.

Características laboratoriais dos pacientes com DM tipo 1 no início do estudo.

NOME	HbA _{1c} (%)	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridios (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Urcéia Urinária (g/24h)	Sódio Urinário (mEq/24h)	FG (ml/min/1,73m ²)	EUA (µg/min)
A.A.N.	9,60	185	53	1,0	21,5	161	146,90	5,6
A.L.C.	7,10	215	67	1,1	12,0	103	111,50	6,3
A.M.S.	9,20	136	67	0,8	22,1	266	134,30	1,7
A.S.	10,40	132	110	0,7	10,5	151	187,80	17,5
C.A.S.	7,90	225	63	1,1	22,0	154	169,10	3,9
C.C.P.	9,10	204	67	1,1	34,8	260	143,70	0,1
C.G.	10,30	241	102	1,0	26,0	263	127,90	4,0
C.O.	11,40	191	51	0,9	25,0	385	156,40	13,4
D.O.P.	10,90	97	40	0,7	32,4	119	146,10	2,4
D.R.	12,50	97	40	1,0	-	119	104,10	1,6
E.K.	7,30	295	183	1,1	24,0	165	87,63	4,6
E.L.	11,60	160	91	1,0	32,0	348	155,80	4,0
E.R.S.	10,20	220	67	1,0	20,3	134	148,40	7,5
J.C.S.	11,90	133	82	0,7	-	245	167,10	5,3
J.C.T.	13,30	252	130	1,1	32,6	194	138,80	0,5
J.L.B.	9,10	135	51	1,2	-	197	143,90	3,1
L.A.C.	13,10	224	114	1,0	-	275	143,10	5,0
L.C.K.	8,50	168	48	0,8	22,0	229	145,10	6,7
M.E.P.	12,50	191	71	0,9	21,8	163	124,60	3,6
M.F.R.	7,00	197	66	0,8	17,6	141	99,00	0,5
M.G.K.	6,80	171	43	0,8	24,4	153	94,36	17,4
M.P.	10,50	213	47	0,9	22,6	112	128,60	5,1
N.U.	10,80	87	42	0,8	17,0	168	114,50	0,5
R.N.A.	11,70	222	64	0,9	10,0	119	89,40	21,6
R.Q.S.	9,90	209	138	0,8	24,0	258	134,40	10,7
R.S.	10,80	200	65	0,6	12,0	131	184,40	12,8
R.S.	11,90	187	45	1,0	12,5	153	182,20	4,0
S.M.T.	6,20	130	148	0,8	16,0	150	139,60	2,8
S.S.	5,00	177	126	1,1	34,5	195	118,40	4,1
S.S.R.	9,50	226	98	0,9	27,7	306	147,70	3,8
T.C.K.	9,90	178	51	1,0	13,0	143	84,90	9,0
T.V.S.	9,70	124	83	0,7	14,9	145	171,80	9,2
V.L.R.	11,20	205	53	1,2	25,6	320	163,10	3,9
V.O.	10,50	120	75	0,9	15,0	153	94,70	4,2

DM: diabetes melito; HbA_{1c}: glico-hemoglobina; FG: filtração glomerular; EUA: excreção urinária de albumina.

Características clínicas dos pacientes com DM tipo 1 no início do estudo.

Nome	Retinopatia	Vasculopatia Periférica	Neuropatia Periférica	Neuropatia Autonômica
A.A.N.	ausente	ausente	ausente	ausente
A.L.C.	ausente	ausente	ausente	ausente
A.M.S.	ausente	ausente	ausente	ausente
A.S.	ausente	ausente	ausente	ausente
C.A.S.	ausente	ausente	ausente	ausente
C.C.P.	ausente	ausente	ausente	ausente
C.G.	ausente	ausente	ausente	ausente
C.O.	não proliferativa	ausente	ausente	ausente
D.O.P.	não proliferativa	ausente	ausente	ausente
D.R.	não proliferativa	ausente	ausente	ausente
E.K.	ausente	ausente	ausente	ausente
E.L.	ausente	ausente	ausente	ausente
E.R.S.	ausente	ausente	ausente	ausente
J.C.S.	ausente	ausente	ausente	ausente
J.C.T.	ausente	ausente	ausente	ausente
J.L.B.	ausente	ausente	ausente	ausente
L.A.C.	ausente	ausente	ausente	ausente
L.C.K.	proliferativa	ausente	ausente	ausente
M.E.P.	ausente	ausente	ausente	ausente
M.F.R.	ausente	ausente	ausente	ausente
M.G.K.	ausente	ausente	ausente	ausente
M.P.	ausente	ausente	ausente	ausente
N.U.	ausente	ausente	ausente	ausente
R.N.A.	proliferativa	ausente	ausente	ausente
R.Q.S.	proliferativa	ausente	ausente	ausente
R.S.	ausente	ausente	ausente	ausente
R.S.	ausente	ausente	ausente	ausente
S.M.T.	ausente	ausente	ausente	ausente
S.S.	ausente	ausente	ausente	ausente
S.S.R.	ausente	ausente	ausente	ausente
T.C.K.	ausente	ausente	ausente	ausente
T.V.S.	não proliferativa	ausente	ausente	ausente
V.L.R.	ausente	ausente	ausente	ausente
V.O.	ausente	ausente	ausente	ausente