

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA E PRESSÃO ARTERIAL
NAS 24 HORAS EM PACIENTES COM DIABETE MELITO TIPO 2
NORMOALBUMINÚRICOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

CRISTIANE BAUERMANN LEITÃO

Porto Alegre, janeiro de 2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA E PRESSÃO ARTERIAL
NAS 24 HORAS EM PACIENTES COM DIABETE MELITO TIPO 2
NORMOALBUMINÚRICOS

CRISTIANE BAUERMANN LEITÃO

Orientador: Prof. Dr. Luís Henrique Canani

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Porto Alegre, janeiro de 2005

L533e Leitão, Cristiane Bauermann

Excreção urinária de albumina e pressão arterial nas 24 horas em pacientes com diabetes melito tipo 2 normoalbuminúricos / Cristiane Bauermann Leitão ; orient. Jorge Luiz Gross ; co-orient. Luís Henrique Canani. – 2005.

144 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Diabetes mellitus tipo II 2. Albuminúria 3. Pressão arterial
I. Gross, Jorge Luiz II. Canani, Luís Henrique III. Título.

NLM: WK 810

DEDICATÓRIA

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Luís Henrique Canani, pela participação ativa em todos os momentos da realização desta pesquisa, desde a elaboração do projeto, coleta e análise dos dados e, principalmente, pela disponibilidade e paciência; e Prof. Dr. Jorge Luiz Gross pelo modelo de médico e pesquisador, além de constante conselheiro na tomada de decisões importantes para a minha carreira acadêmica e profissional.

À Profa. Dra. Sandra Pinho Silveiro, pela ajuda fundamental durante a minha formação como residente e mestranda, tanto através da correção dos artigos quanto fornecendo apoio nos momentos de maior dificuldade.

À Profa. Dra. Mirela Jobim de Azevedo e Profa. Dra. Themis Zelmanovitz por terem me aceitado como aluna de iniciação científica e despertado a minha vontade de ser endocrinologista e pesquisadora.

Ao Prof. Dr. Mauro Czepielewski pelos ensinamentos durante a residência e pela disponibilidade de continuar “discutindo casos”.

À Dra. Luciana Abarno da Costa pela confiança na minha capacidade de trabalho e ajuda no início da minha vida profissional.

Aos meus colegas de residência, Ticiania Costa Rodrigues, Fernando Gerchman, Eduardo Camargo, Jorge Maraschin e Fábio Copette, e da pós-graduação pela amizade e pelos momentos de agradável convivência.

Aos alunos de iniciação científica Patrícia Bolson, Marcel Molon e Rafael Scheffel pela dedicação, responsabilidade e competência durante a realização do atendimento dos pacientes e coleta dos dados.

Às minhas amigas Letícia Weiss Ribeiro, Raquel Scherer de Fraga e Tatiana Rech pela garantia de momentos de descontração uma vez da semana e pelo apoio neste ano de grandes dificuldades.

Aos meus avós, tios e primos pelo incentivo e alegria diante das minhas conquistas. Ao meu irmão Fábio pela oportunidade de conviver com uma pessoa brilhante, exemplo de profissional e professor que serve de estímulo para as minhas ambições acadêmicas. Ao meu pai pelo exemplo de ética e honestidade que certamente determinaram as escolhas mais importantes da minha vida. À minha mãe pelo carinho e amizade e por propiciar um ambiente adequado para que eu possa me dedicar à minha profissão e carreira acadêmica.

Ao Rafael por entender a falta de tempo e as horas dedicadas ao estudo desde os tempos da faculdade, por ser meu amigo e meu amor e por dividir comigo os momentos de maior angústia, mas também os de maior felicidade.

SUMÁRIO

Agradecimentos	v
Lista de Tabelas	ix
Lista de Abreviaturas	x

Capítulo 1

INTRODUÇÃO:

**Que valores devem ser adotados para o diagnóstico de microalbuminúria no
diabete melito?**

Resumo	12
Abstract	13
Introdução	15
Microalbuminúria – conceito atual.....	16
Albuminúria normal-alta	18
Conclusões	20
Referências	22

Capítulo 2

Upper-normal urinary albumin excretion rate is associated with higher ambulatory blood pressure monitoring in type 2 diabetic patients

Abstract	28
Introduction	29
Research design and methods	30
Patients	30
Clinical, blood pressure and echocardiographic evaluation	30
Laboratory methods	32
Statistical analysis	32
Results	32
Conclusions	35
References	38
Considerações finais	45

LISTA DE TABELAS**Capítulo 1**

Tabela 1.	Valores de albuminúria e proteinúria utilizados no diagnóstico da nefropatia diabética	26
------------------	--	----

Capítulo 2

Table 1.	Clinical and laboratorial characteristics of type 2 diabetic patients according to urinary albumin excretion rate	42
Table 2.	Blood pressure pattern according to urinary albumin excretion rate levels.....	43
Table 3.	Multivariate analyses: association of ambulatory blood pressure and upper-normal urinary albumin excretion rate.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE	<i>Angiotensin conversor enzyme</i>
A1c	Teste A1c
BMI	<i>Body mass index</i>
BP	<i>Blood pressure</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
⁵¹Cr-EDTA	<i>Cromiun-ethylenediaminetetraacetic</i>
DM	Diabete melito
DN	<i>Diabetic Nephropathy</i>
EUA	Excreção urinária de albumina
FPG	<i>Fasting plasma glucose</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
IC	Intervalo de confiança
NCEP/ATP III	<i>National cholesterol education program/adult treatment panel III</i>
ND	Nefropatia diabética
OR	<i>Odds ratio</i>
PA	Pressão arterial
RR	Risco relativo
SD	<i>Standard deviation</i>
UAER	<i>Urinary albumin excretion rate</i>

QUE VALORES DEVEM SER ADOTADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE MICROALBUMINÚRIA NO DIABETE MELITO?

“título abreviado”: albuminúria e diabetes melito

Cristiane Bauermann Leitão¹

Luís Henrique Canani¹

Sandra Pinho Silveiro¹

Jorge Luiz Gross¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para correspondência

Jorge L. Gross, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

E-mail: jorgegross@terra.com.br

Fone: + 55 51 21018127 Fax: + 55 51 2101 8777.

Artigo enviado para publicação nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.

Resumo

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação freqüente do diabetes melito (DM) e acarreta grande morbi-mortalidade. A prevenção desta complicação será mais efetiva se os indivíduos de maior risco, que se beneficiariam de tratamento intensivo dos fatores de risco modificáveis, fossem precocemente identificados.

A microalbuminúria, definida por valores de excreção urinária de albumina (EUA) de 20-199 $\mu\text{g}/\text{min}$, ainda é o melhor marcador da instalação e progressão da ND, além de ser um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Estas associações podem ser explicadas pela teoria de que a microalbuminúria representa, na verdade, dano endotelial generalizado.

A albuminúria nos limites superiores da normalidade também está associada ao desenvolvimento futuro de micro- e macroalbuminúria. Além disso, existe uma associação entre albuminúria normal-alta, doença cardiovascular e mortalidade geral em indivíduos com e sem DM. A EUA tem correlação direta e contínua com o desenvolvimento de doença renal e cardiovascular, sem um ponto determinado a partir do qual ocorreria um aumento mais importante do risco. No entanto, na prática clínica se faz necessário o estabelecimento de um valor crítico para guiar o tratamento dos pacientes. Algumas evidências apontam para valores de EUA em torno de 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ como um novo ponto de corte para o diagnóstico de microalbuminúria.

Concluindo, a associação entre a EUA e os desfechos renais e cardiovasculares parece ser contínua e já está presente até mesmo com níveis de EUA considerados normais. A adoção do valor de 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ como de risco poderá identificar os pacientes que deveriam receber tratamento mais precoce e agressivo dos fatores de risco modificáveis.

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) is a common complication of diabetes mellitus (DM) and is related to increased morbi-mortality. The prevention of this complication will be more effective if patients at increased risk, who would benefit from intensive treatment of modifiable risk factors, were precociously identified.

Microalbuminuria, defined by urinary albumin excretion rate (UAER) values of 20-199 $\mu\text{g}/\text{min}$, is still the best marker for DN development and progression. It is also a major risk factor for macrovascular disease. This association could be explained by the theory that microalbuminuria represents more than an isolated glomerular lesion, denoting generalized endothelial damage.

High-normal albuminuria has been associated with future development of micro- and macroalbuminuria. In addition, there is an association between high-normal albuminuria, cardiovascular disease and overall mortality in subjects with and without DM. UAER has a continuous relationship with the development of renal and cardiovascular disease, without a cutoff point from which there would be a highly increased risk. However, in clinical practice we need a reference value in order to guide the patient's treatment. Some evidence indicates values of UAER around 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ as a new cutoff point for the diagnosis of microalbuminuria.

In conclusion, the association between UAER and the renal and cardiovascular outcomes seems to be continuous and is already present with UAER within the normal range. The adoption of a UAER value of 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ as risky could identify patients that should receive earlier and more aggressive treatment of modifiable risk factors.

Descritores: diabete melito, albuminúria, nefropatia diabética, complicações cardiovasculares.

Keywords: diabetes mellitus, albuminuria, diabetic nephropathy, cardiovascular complications.

Introdução

A nefropatia diabética (ND) acomete 40% dos pacientes com diabetes melito (DM) tipo 2 (1). Está associada a um aumento da mortalidade cardiovascular e é a principal causa de insuficiência renal terminal nos Estados Unidos da América (2), sendo responsável por 26,5% dos novos casos de diálise na região metropolitana de Porto Alegre (3).

Para fins didáticos, a ND é dividida em 3 fases: a fase de nefropatia incipiente, a fase de nefropatia clínica e a fase de insuficiência renal terminal. Na nefropatia incipiente ou fase de microalbuminúria ocorre um aumento da excreção urinária de albumina (EUA), com valores de EUA entre 20 e 199 $\mu\text{g}/\text{min}$ (2). Na fase de nefropatia clínica, também conhecida como fase de proteinúria, os pacientes apresentam $\text{EUA} \geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$ (macroalbuminúria) ou proteinúria $\geq 500 \text{ mg}/24 \text{ h}$ (2). Nesta etapa, na ausência de intervenção específica, ocorre perda progressiva da função renal, representada pela queda da filtração glomerular de 1 ml/min/mês nos pacientes com DM tipo 1 e 0,5 ml/min/mês nos pacientes com DM tipo 2 (2). Um número significativo destes pacientes evolui para a fase de insuficiência renal terminal, com necessidade de tratamento dialítico, após 7-10 anos (2). O curso clínico da ND parece evoluir do estado de normoalbuminúria, com aumento progressivo da EUA, para a faixa de microalbuminúria, proteinúria e insuficiência renal terminal, sendo a taxa de progressão entre os estágios de 2 a 3% ao ano nos pacientes com DM tipo 2 (4).

Os fatores de risco clássicos e melhor estudados da ND são a hiperglicemia, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), os fatores genéticos, a dislipidemia, o tabagismo e fatores dietéticos (2). O tratamento intensivo da hiperglicemia e da HAS diminui a incidência da ND (prevenção primária) e estas estratégias, associadas ao uso de agentes que

bloqueiam o sistema renina-angiotensina, diminuem a EUA e a velocidade de queda da filtração glomerular em pacientes com ND (2). No entanto, uma parte considerável destes pacientes continua apresentando uma perda inexorável da função renal e acabam necessitando tratamento dialítico. Portanto, para diminuir efetivamente novos casos de ND é necessário intervir antes do início da proteinúria, idealmente naqueles com maior risco de apresentarem o comprometimento renal. Por esta razão, é necessário identificar precocemente este grupo de pacientes. O objetivo deste trabalho é analisar os conceitos que fundamentaram os critérios diagnósticos da etapa potencialmente reversível da ND - microalbuminúria – e apresentar evidências de que estes critérios devam ser revisados.

Microalbuminúria - conceito atual

Estudos publicados na década de 1980, baseados em um número relativamente pequeno de pacientes, demonstraram que níveis de EUA medida por técnicas sensíveis (radioimunoensaio) e não detectados pelos métodos convencionais, identificam um grupo de pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 com maior risco de progressão para proteinúria e insuficiência renal (5,6,7,8). Os pontos de corte dos valores de EUA definidos pelos autores como de risco foram: 30 µg/min (5), 40 mg/24 h (6) e 15 µg/min (7) em pacientes com DM tipo 1 e 30 µg/ml em pacientes com DM tipo 2 (8). Pacientes que apresentavam níveis de EUA acima destes valores foram considerados como pertencentes a um estágio inicial da ND denominado de microalbuminúria ou nefropatia incipiente.

Reuniões de especialistas definiram por consenso que os seguintes valores deveriam ser adotados para o diagnóstico de microalbuminúria: 20 µg/min, 30 mg/24 h ou 30 mg/g de creatinina (2,9). A dosagem da albuminúria é usualmente realizada em urina coletada

durante a noite com tempo marcado ou em 24 horas com ou sem tempo marcado. Estes tipos de coletas apresentam algumas desvantagens como o incômodo para o paciente de realizar a coleta em 24 horas e anotar os horários, além da possibilidade do paciente cometer erros durante o procedimento, como desprezar alguma das micções ou anotar o tempo de maneira incorreta. Com o objetivo de facilitar e diminuir os custos do diagnóstico da microalbuminúria, o rastreamento pode ser realizado com a medida da albumina em uma amostra de urina casual e, se alterado, deve ser confirmado com uma coleta de nova amostra casual ou em urina de 24 horas com tempo marcado (10). Os valores de referência estão apresentados na tabela 1.

Até o momento, a presença da microalbuminúria é ainda o melhor marcador para o desenvolvimento da ND clínica (11). Entretanto, estudos recentes têm demonstrado que somente 30% dos pacientes com microalbuminúria irão progredir para ND clínica (12). Uma porcentagem semelhante pode regredir espontaneamente para normoalbuminúria e outros permanecerem microalbuminúricos por um período prolongado (12).

Além de estar associada ao desenvolvimento da ND, a microalbuminúria é um fator de risco cardiovascular bem definido (4,8). Os mecanismos através dos quais a microalbuminúria promove um aumento do risco cardiovascular ainda não foram adequadamente esclarecidos. Os pacientes com microalbuminúria apresentam uma agregação dos fatores de risco cardiovasculares como níveis mais elevados de pressão arterial, pior controle glicêmico e lipídico (2). A associação entre a microalbuminúria e os componentes da síndrome metabólica esta presente até mesmo antes do desenvolvimento do DM (13). Em uma coorte de pacientes brasileiros descendentes de japoneses, foi demonstrado aumento de EUA de acordo com os níveis glicêmicos independente da presença do DM. Além disso, a EUA estava associada com a circunferência da cintura, a

pressão arterial (PA) e os níveis de triglicérides séricos (13). Porém a presença destes fatores aparentemente não explica totalmente o aumento da mortalidade cardiovascular apresentada pelos pacientes microalbuminúricos. A presença de microalbuminúria, particularmente em pacientes com DM tipo 2, não necessariamente representa um dano renal específico, mas pode indicar um estado de dano vascular generalizado (14). Recentemente, foi demonstrado que aumento da EUA, disfunção endotelial e inflamação crônica são processos inter-relacionados que se desenvolvem em paralelo e estão associados de forma independente ao risco de morte cardiovascular (15).

Albuminúria normal-alta

Nos últimos anos, tem-se acumulado evidências, sugerindo que a EUA constitui um risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de ND sem um ponto de corte definido, isto é, já atua como fator de risco a partir de valores ainda considerados normais (8,16-18). Esta mesma observação também ocorreu para outros fatores de risco cardiovascular como a PA e colesterol sérico, determinando mudanças nos paradigmas de tratamento e nas metas terapêuticas consideradas ideais.

A EUA nos limites superiores da faixa definida como normal já confere risco para o desenvolvimento e progressão da ND em pacientes com DM tipo 1 (16) e tipo 2 (17,18). Além disso, a albuminúria normal-alta, da mesma maneira que a microalbuminúria, foi relacionada com maior mortalidade em pacientes com DM tipo 2 nos estudos iniciais da década de 1980 (8). A EUA entre 16 e 29 µg/ml conferiu aumento de 76% na mortalidade em comparação com indivíduos controles de uma população da Dinamarca (8). Este achado foi confirmado recentemente em um estudo de base populacional da cidade de Copenhague

(19) que acompanhou 2762 indivíduos por aproximadamente 9 anos e determinou que a EUA no quartil superior da faixa normal (4,8 µg/min) prediz doença arterial coronária [risco relativo (RR) 2,0; intervalo de confiança (IC) 95% 1,4 – 3,0; P <0,001] e mortalidade (RR 1,9 IC 1,5 – 2,4; P <0,001), independente da idade, sexo, perfil lipídico, função renal e presença de HAS ou DM (19).

A análise mais detalhada das características clínicas e laboratoriais dos pacientes com albuminúria normal-alta permitiu identificar a presença de outros fatores de risco, caracterizando estes indivíduos com um fenótipo de risco cardiovascular mais elevado. Um dos fatores mais freqüentemente associado a microalbuminúria e a ND é a HAS. Níveis mais elevados de PA sistólica e diastólica nas 24 horas, diurna e noturna, assim como uma maior prevalência de neuropatia autonômica foram descritos em 117 pacientes com DM 1 normoalbuminúricos com valores EUA acima da mediana (4,2 µg/min) (20). Níveis normais altos de EUA foram associados a valores mais elevados da PA medida no consultório em indivíduos hígidos, pacientes com HAS essencial e com DM tipo 2 (21-23). No entanto, o comportamento dos parâmetros da PA nas 24 horas não foi adequadamente estudado em pacientes normoalbuminúricos com DM tipo 2.

Os dados apresentados sugerem que os níveis atuais utilizados para diagnóstico da etapa de microalbuminúria deixam de identificar um grupo de pacientes com elevado risco cardiovascular, não apresentando, portanto uma sensibilidade desejável para se reduzir a mortalidade cardiovascular em pacientes com DM. Conseqüentemente, alguns autores têm sugerido a diminuição dos valores de corte para o diagnóstico da microalbuminúria (16,17,23). Recentemente, uma re-análise do dados de EUA do estudo HOPE demonstrou que cada aumento da EUA de 4,8 mg/g de creatinina confere um risco de 5,9% (IC 95%:

4,9% - 7,0) para eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular) (24). Desta maneira, a EUA deve ser entendida como associada a um aumento de risco cardiovascular progressivo, contínuo, sem haver ainda uma definição clara do valor crítico indicativo de anormalidade.

No entanto, na prática clínica se faz necessário o estabelecimento de um ponto de corte para identificar os pacientes de maior risco cardiovascular e para o desenvolvimento da ND que se beneficiariam de um tratamento mais agressivo dos múltiplos fatores de risco usualmente presentes. Algumas evidências indicam que o valor de EUA de 10 µg/min poderia se constituir em um novo ponto de corte. Em pacientes com DM tipo 1 um estudo prospectivo de 7 anos mostrou que EUA acima de 10 µg/min confere risco para progressão da ND de 19 vezes (IC 95% 4,1 – 85,5; P <0,001) (16). Este mesmo ponto de corte conferiu um risco 29 vezes (IC 95% 6,26 – 138,7; P <0,001) para o aparecimento de macroalbuminúria em uma coorte de pacientes com DM tipo 2 acompanhada por 9 anos (17). Pelo exposto, a adoção do valor de EUA acima de 10 µg/min poderia ser considerada adequada para guiar o clínico no tratamento destes pacientes. No entanto, estudos prospectivos de longa duração em pacientes diabéticos de início recente devem ser realizados para comprovar se a intervenção intensiva nestes pacientes reduz de fato a incidência de novos casos de ND e de eventos cardiovasculares.

Conclusões

A busca do melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na patogênese da ND poderá possibilitar o desenvolvimento de medidas preventivas e tratamentos mais efetivos para esta complicação que está associada à elevada morbi-mortalidade.

A microalbuminúria ainda é o melhor marcador de risco para instalação da ND, além de estar associada ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares. No entanto, valores de albuminúria no limite superior da faixa considerada normal já identificam pacientes com maior risco para desenvolvimento da ND e, da mesma maneira que a microalbuminúria, estão associados com o desenvolvimento de doença macrovascular. A albuminúria deve ser entendida com uma variável contínua, sem um valor crítico ainda bem definido a partir do qual há aumento do risco. Por estes motivos, sugere-se que valores de referência da albuminúria em pacientes diabéticos sejam revisados, a fim de ampliar o número de pacientes que se beneficiariam do diagnóstico precoce e prevenção da ND.

Enquanto aguarda-se os resultados de estudos prospectivos em andamento, a mudança do ponto de corte para o diagnóstico de microalbuminúria para 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ poderá identificar um maior número de indivíduos de risco que se beneficiariam do tratamento mais intensivo dos fatores de risco da ND e doença cardiovascular.

Referências

1. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, dos Santos KG, Crispim D, Roisenberg I, Lisboa HR, Tres GS, Tschiedel B, Gross JL. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. **Rev Assoc Med Bras** 2004;50:263-67.
2. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. **Diabetes Care** 2005;28:164-76.
3. Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. **J Diabetes Complications** 2000;14:266-71.
4. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). **Kidney Int** 2003;63:225-32.
5. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet** 1982;1:1430-32.
6. Parving H-H, Oxenboll 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 (Copenh)** 1982;100:550-55.
7. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. **N Engl J Med** 1984;311:89-93.
8. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. **N Engl J Med** 1984;310:356-60.

9. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving H-H, Steffes MW. Nephropathy in diabetes. **Diabetes Care** 2004;27 Suppl 1:S79-83.

10. 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;20:516-19.

11. Parving H-H, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? **Diabetes Care** 2002;25:4007.

12. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? **Diabetes** 2000;49:1399-08.

13. Rosenbaum P, Gimeno SG, Sanudo A, Franco LJ, Ferreira SR. Independent impact of glycemia and blood pressure in albuminuria on high-risk subjects for metabolic syndrome. **Clin Nephrol** 2004;61:369-76.

14. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. **Diabetologia** 1989;32:219-26.

15. Stehouwer CD, Gall M-A, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving H-H. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. **Diabetes** 2002;51:1157-65.

16. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with Type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. The Microalbuminuria Collaborative Study Group. **Diabet Med** 1999;16:918-25.

17. Murussi M, Baglio P, Gross JL, Silveiro SP. Risk factors for microalbuminuria and macroalbuminuria in type 2 diabetic patients: a 9-year follow-up study. **Diabetes Care** 2002;25:1101-03.
18. Gall M-A, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving H-H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. **BMJ** 1997;314:783-88.
19. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. **Circulation** 2004;110:32-35.
20. Poulsen PL, Ebbelohj E, Hansen KW, Mogensen CE. 24-h blood pressure and autonomic function is related to albumin excretion within the normoalbuminuric range in IDDM patients. **Diabetologia** 1997;40:718-25.
21. Cubeddu LX, Hoffmann IS, Aponte LM, Nunez-Bogesits R, Medina-Suniaga H, Roa M, Garcia RS. Role of salt sensitivity, blood pressure, and hyperinsulinemia in determining high upper normal levels of urinary albumin excretion in a healthy adult population. **Am J Hypertens** 2003;16:343-49.
22. Dell'Omo G, Penno G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. **Am J Kidney Dis** 2002;40:1-8.
23. Rachmani R, Levi Z, Lidar M, Slavachevski I, Half-Onn E, Ravid M. Considerations about the threshold value of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: lessons from an 8-year follow-up study of 599 patients. **Diabetes Res Clin Pract** 2000;49:187-94.

24. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. **JAMA** 2001;286:421-26.

Tabela 1. Valores de albuminúria e proteinúria utilizados no diagnóstico da nefropatia diabética.

Categoria	Urina de 24 horas*	Amostra de urina casual**	Amostra de urina casual*
Normoalbuminúria	<20 µg/min	<17 mg/L	<30 mg/g creatinina
Microalbuminúria ou Nefropatia incipiente	20 – 199 µg/min	17 – 174 mg/L	30 - 299 mg/g creatinina
Macroalbuminúria ou Nefropatia clínica	≥200 µg/min	>174 mg/L	≥300 mg/g creatinina
Proteinúria	>500mg/24 horas	>430 mg/L	-

*Adaptado de American Diabetes Association, (9).

**Adaptado de Zelamnovitz e colaboradores (10).

**UPPER-NORMAL URINARY ALBUMIN EXCRETION RATE IS ASSOCIATED WITH
HIGHER AMBULATORY BLOOD PRESSURE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS**

Short running title: Albuminuria and ambulatory blood pressure

Authors:

Cristiane B. Leitão, M.D.¹

Luís H. Canani, M.D.¹

Patrícia B. Polson¹

Marcel P. Molon¹

Antônio F. Pinotti, M.D.²

Jorge L. Gross, M.D.¹

¹Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

²Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author

Jorge L. Gross, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail: jorgegross@terra.com.br

Phone: + 55 51 21018127. Fax: + 55 51 2101 8755

Artigo aceito para publicação no Diabetes Care de julho de 2005.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the 24-h blood pressure (BP) profile in normoalbuminuric type 2 diabetic patients based on the urinary albumin excretion rate (UAER).

RESEARCH DESIGN AND METHODS: A cross-sectional study was conducted in 90 type 2 diabetic patients with UAER $<20 \mu\text{g}/\text{min}$, twice 6 months apart (immunoturbidimetry). Patients underwent clinical and laboratory evaluations. Ambulatory BP monitoring and echocardiogram were also performed.

RESULTS: UAER was found to correlate positively with systolic ambulatory BP (24-h: $r = 0.280$, $P = 0.008$) and left ventricular posterior wall thickness ($r = 0.359$, $P = 0.01$). Patients in the upper tertile of UAER (UAER $\geq 8.6 \mu\text{g}/\text{min}$, $n = 31$) had higher systolic BP (24-h [134.3 ± 17.0 vs. 126.7 ± 12.9 mmHg, $P = 0.02$], daytime [136.9 ± 17.4 vs. 129.7 ± 13.1 mmHg, $P = 0.03$] and night-time [128.8 ± 18.9 vs. 120.0 ± 14.3 mmHg, $P = 0.03$]) and systolic BP loads (24-h [$39.8 [0 - 100.0]$ vs. $22.7 [0 - 96.4]$ %, $P = 0.01$] and daytime [$29.6 [0 - 100.0]$ vs. $9.7 [0 - 93.5]$ %, $P = 0.01$]) than patients in the low/middle UAER range (UAER $<8.6 \mu\text{g}/\text{min}$, $n = 59$). These patients also had a higher prevalence of diabetic retinopathy compared with the low/middle group (56.7%, vs. 30.2%, $P = 0.02$).

CONCLUSIONS: Type 2 diabetic patients with upper-normal UAER values have increased systolic ambulatory BP indices, higher left ventricular posterior wall thickness and higher prevalence of diabetic retinopathy, suggesting that they should receive a more intensive blood pressure control to prevent diabetic complications.

Keywords: high-normal albuminuria, ambulatory blood pressure, type 2 diabetes, diabetic retinopathy

Microalbuminuria is a known risk factor for the development of clinical nephropathy in type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM) (1-4) and it is also an independent risk factor for cardiovascular disease (4). The cutoff value used to define microalbuminuria (urinary albumin excretion rate [UAER] $>20 \mu\text{g}/\text{min}$ or $>30 \text{mg}/24\text{-h}$) (5) was defined by consensus in the 1980s, based on studies performed in patients with type 1 and type 2 DM (1-4). However, there is emerging evidence that patients with DM in the upper-normal range of UAER are already at high risk for progressing to microalbuminuria or even more advanced stages of renal disease (6-9).

Arterial hypertension occurs after the establishment of microalbuminuria in patients with type 1 DM (10). In type 2 DM, this relationship is not that clear, since hypertension is a common feature in these patients, independent of renal status (11). Ambulatory 24-h blood pressure (BP) monitoring has a better correlation with target organ damage than does office BP measurements (12), and allows the evaluation of BP parameters, such as circadian BP rhythm and BP load. Non-diabetic healthy subjects in the upper-normal range of UAER have higher BP levels than non-diabetic individuals at lower ranges of UAER (13). The same seems to be true in patients with type 1 DM (14), suggesting that high-normal albuminuria is associated with an elevation of BP values. Nevertheless, in type 2 DM, this information is not available. Therefore we hypothesized that patients with type 2 DM in the upper-normal range of UAER would have higher BP levels than patients in the lower ranges.

The aim of this study was to evaluate the BP patterns, clinical and laboratorial profile of normoalbuminuric patients with type 2 DM according to their UAER levels.

Research Design and Methods

Patients

A cross-sectional study was performed in normoalbuminuric type 2 diabetic patients regularly attending the outpatient clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Type 2 DM was defined based on World Health Organization criteria (15) (i.e. >30 years of age at onset of DM, no previous episode of ketoacidosis or documented ketonuria, and treatment with insulin only after 5 years of diagnosis). Patients with other renal diseases, cardiac arrhythmia or postural hypotension were excluded. Normoalbuminuric patients were selected based on UAER values <20 µg/min at least twice over the preceding six months while on their usual antihypertensive drugs. Those patients using angiotensin conversion enzyme (ACE) inhibitors had these medications suspended for one week and another UAER was collected. Two out of 92 patients had UAER >20 µg/min and were not included in the study. The Ethics Committee of the hospital approved this study, and informed consent was obtained from all patients.

Clinical, blood pressure and echocardiographic evaluation

Patients underwent an interview and clinical examination to record demographic and anthropometrical data, as previously described (16). The presence of metabolic syndrome was based on the definition proposed in National cholesterol education program/adult treatment panel III (NCEP/ATP III) (17). Indirect ophthalmoscopy was performed through dilated pupils by an ophthalmologist and for the purpose of this study patients were classified only according to the presence or absence of any degree of diabetic retinopathy.

BP evaluations were performed one week after withdrawal from all antihypertensive medications. Office BP was measured with a mercury sphygmomanometer, using the left arm and with the patient in a sitting position, after a 5-minute rest. The mean of two measurements was taken. The patient was classified as hypertensive if the clinic BP was $\geq 140/90$ mmHg and/or he/she was on antihypertensive drugs. Ambulatory 24-h BP monitoring was performed by oscilometry (Spacelabs 90207), with a 15-minute interval in the daytime and 20-minute interval in the night-time periods. Patients were advised to maintain their usual daily activities. Sleep time was recorded as the period between the time when the patient went to bed and the time when the patient woke up in the next morning. The means of 24-h, daytime and night-time systolic and diastolic BP were recorded. The BP load was considered the percentage of 24-h and daytime BP $\geq 140/90$ mmHg and night-time BP $\geq 120/80$ mmHg. Pulse pressure was the difference between the systolic and diastolic BP means. Patients who presented a BP night/day ratio >0.9 were considered nondippers.

Echocardiograms were obtained according to the recommendations of the American Society of Echocardiography (18) using standard parasternal and apical views with subjects in the partial left decubitus position using a commercially available instrument (Hewlett Packard sonus 1000). Left ventricular mass was calculated based on wall thickness (end-diastolic ventricular internal diameter, end-diastolic interventricular septum and posterior wall) and was adjusted to the body surface area. The cardiologist who performed the echocardiograms was unaware of the subjects' clinical or laboratorial characteristics.

Laboratory methods

UAER was measured by immunoturbidimetry (Microlab, Ames). A1c was measured by a HPLC system (high performance liquid chromatography- Merck-Hitachi 9100 [normal range 2.7 – 4.3 %]). Fasting plasma glucose (FPG) was measured by the glucose-peroxidase colorimetric enzymatic method (Biodiagnostica). Creatinine was measured by the Jaffé method and the lipid profile by a colorimetric method. The glomerular filtration rate was determined in 67 patients and was measured by the single-injection ⁵¹CrEDTA technique (19).

Statistical analysis

Student *t*-test or chi-square test were used to compare clinical and laboratorial data between groups. Quantitative variables without normal distribution were analyzed with U Mann-Whitney test. Data are expressed as mean ± SD except for triglycerides, serum creatinine and BP loads (median [range]). Correlations were performed with Pearson (log UAER vs. BP means and left ventricular posterior wall thickness) or Spearman (log UAER vs. BP loads) tests depending on the variables distribution. Logistic regression was performed with dichotomic UAER (lower and middle tertiles vs. upper tertile) as the dependent variable. P values of <0.05 (2-tailed) in univariate analysis were considered significant.

Results

There was a positive and significant correlation found between log UAER and systolic 24-h ($r = 0.280$, $P = 0.008$), systolic daytime ($r = 0.264$, $P = 0.013$) and systolic night-time BP ($r = 0.261$, $P = 0.013$), as well as for log UAER and systolic BP loads (24-h

[$r = 0.353$, $P = 0.001$], daytime [$r = 0.351$, $P = 0.001$] and night-time [$r = 0.229$, $P = 0.031$]).

A positive and significant correlation between log UAER and left ventricular posterior wall thickness ($r = 0.359$, $P = 0.01$) was also observed and supports the hypothesis that even in the normal range the UAER is associated with target-organ injury, probably due to higher BP levels. There was no association between log UAER and other echocardiographic parameters analyzed, such as left ventricular mass, septum thickness and left atrium.

Patients were divided into three groups according to the tertiles of UAER (lower: <5.0 $\mu\text{g}/\text{min}$, $n = 17$; middle: $5.0 - 8.6$ $\mu\text{g}/\text{min}$, $n = 42$ and upper: ≥ 8.6 $\mu\text{g}/\text{min}$, $n = 31$). Clinical and laboratory features of the lower and middle tertiles were similar (data not shown) and therefore they were grouped. The clinical and laboratorial characteristics are shown in table 1. Patients with higher UAER had longer DM duration and higher waist/hip ratio among men than patients with low/middle UAER. In terms of laboratory characteristics, the upper-normal UAER group exhibited higher total cholesterol, triglycerides and serum creatinine levels. The glomerular filtration rate was lower in the upper-normal UAER group (96.6 ± 34.7 vs. 111.4 ± 33.7 $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, $P = 0.10$), but without statistical significance. The prevalence of diabetic retinopathy was higher in the upper-normal UAER group compared to the middle/lower group (56.7% vs. 30.2% , $P = 0.02$). The mean age, body mass index (BMI), proportion of male sex, smokers and hypertensive patients were similar in the two groups (lower and middle vs. upper-normal UAER), as was the ethnic group distribution (table 1).

Office BP did not differ between the upper-normal and lower/middle-normal UAER (142/88 vs. 139/85 mmHg, $P > 0.05$). Upon analyzing the ambulatory blood pressure monitoring, the systolic 24-h (134.3 ± 17.0 vs. 126.7 ± 12.9 mmHg, $P = 0.02$), the daytime (136.9 ± 17.4 vs. 129.7 ± 13.1 mmHg, $P = 0.03$) and the night-time BP values (128.8 ± 18.9 vs. 120.0 ± 14.3 mmHg, $P = 0.03$) were found to be elevated in patients in the upper-normal UAER group compared to the lower/middle group (table 2). The same pattern was observed for the systolic 24-h ($39.8 [0 - 100.0]$ vs. $22.7 [0 - 96.4]$ %, $P = 0.01$) and daytime BP loads ($29.6 [0 - 100.0]$ vs. $9.7 [0 - 93.5]$ %, $P = 0.01$). The 24-h, daytime and night-time pulse pressures means were higher in the upper-normal UAER group (57.2 ± 12.4 vs. 50.8 ± 8.5 mmHg, $P < 0.01$; 57.6 ± 12.6 vs. 50.7 ± 8.7 mmHg, $P < 0.01$ and 56.2 ± 13.1 vs. 50.6 ± 9.4 mmHg, $P = 0.02$) than the lower/middle-normal group, reflecting diminished artery complacence. There was no difference concerning the prevalence of nondippers between the two UAER groups (systolic BP: 67.2 vs. 58.1%, $P = 0.39$ and diastolic BP: 37.9 vs. 45.2%, $P = 0.51$). The prevalence of metabolic syndrome was similar in both groups (79.2 vs. 84.6%, $P = 0.57$).

A multivariate regression analysis was performed with UAER as a dichotomic variable (low/middle-normal vs. upper-normal UAER) used as the dependent variable. Diabetes duration, waist/hip ratio, triglycerides, FPG, serum creatinine and mean 24-h systolic BP were included in the model as independent variables (table 3). To evaluate the independence of the other BP indices, the same procedure was performed with daytime and night-time systolic BP, 24-h and daytime systolic BP loads, and the 24-h, daytime and night-time pulse pressure in the model. The associations between the upper-normal UAER

and ambulatory BP indices were sustained through all models, except for night-time pulse pressure.

Conclusions

In this sample of normoalbuminuric type 2 diabetic patients a positive correlation was observed between the UAER and systolic BP indices. Patients in the upper tertile of the normal UAER range have an unfavorable cardiovascular risk profile, characterized by a higher ambulatory systolic BP, along with elevated serum creatinine and lipid levels, than patients in the low/middle tertiles. Furthermore, these patients had an increased prevalence of retinopathy and high left ventricular posterior wall thickness.

To the best of our knowledge, this is the first description of an association between high-normal UAER and elevated 24-h systolic BP in type 2 diabetic patients. In a previous study using office BP measurements and only one morning UAER sample, higher BP levels, as well as an increased prevalence of diabetic retinopathy, were observed in type 2 diabetic patients with high-normal albuminuria (20). A similar association of UAER and BP levels was reported in healthy subjects (13). Previous studies in non-diabetic hypertensives (21) and normoalbuminuric type 1 diabetic patients (14) showed upper-normal levels of albuminuria to be associated with increased ambulatory BP levels. In non-diabetic hypertensive patients, upper-normal UAER was found to be related to left ventricular hypertrophy (21). Furthermore, the upper-normal levels of albuminuria have been reported to be an independent risk factor for coronary artery disease and all causes of mortality in a 9-year cohort study of subjects from Copenhagen (22).

The associations of upper-normal UAER, diabetic retinopathy and left ventricular wall thickness were probably related to the higher systolic BP in these patients. The

increased systolic BP observed could be due to a diminished complacence of major arteries. In fact, we observed higher pulse pressure levels in this sample of patients. A higher pulse pressure was also reported in type 2 diabetic patients with more advanced diabetic nephropathy (micro- and macroalbuminuria) and proliferative retinopathy (23).

Insulin resistance could also play a role in the association of elevated BP and upper-normal albuminuria. These patients had higher triglycerides levels and waist/hip ratio (at least in men), suggesting they were more insulin resistant. However, insulin resistance was not assessed in these patients and the prevalence of metabolic syndrome, as defined by NCEP criteria, did not significantly differ between the UAER groups in this sample, probably due to its high frequency in both. Hypertensive patients with high-normal UAER had a higher BMI and insulin resistance as determined by homeostasis model assessment (21). We had previously demonstrated an association of features of metabolic syndrome and microangiopathic complications in type 2 DM patients (24). Interestingly, increased insulin sensitivity has recently been reported to be a protective factor against proliferative diabetic retinopathy in a type 2 DM case-control study (25).

The data presented in this sample of type 2 DM patients along with the previous data on type 1 DM patients, including non-diabetic healthy and hypertensive subjects, suggest that albuminuria seems to be a continuous risk marker for the development of target organ damage, such as retinopathy, left ventricular hypertrophy, coronary artery disease and death. However, clinical physicians need a quite precise reference value to be able to adequately guide patients' treatment. A UAER greater than 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ was associated with micro- and macroalbuminuria on Cox regression analysis in type 1 and type 2 DM patients

(8,9), and could be adopted as a practical cutoff point to indicate whether more aggressive antihypertensive treatment is warranted.

It is important to point out that our results are based in a cross-sectional study and our conclusions are limited to the observation of an association between cardiovascular risk factors and UAER. The establishment of a cause and effect relationship will have to await prospective cohort studies.

In conclusion, normoalbuminuric type 2 diabetic patients with UAER of ~ 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ should be considered to have a high cardiovascular risk profile for which intense treatment is indicated, especially with regard to BP control, so as to reduce both cardiovascular mortality and progression to more advanced stages of diabetic nephropathy. Prospective interventional studies are needed to confirm if these patients in fact benefit from such an aggressive approach.

Acknowledgments: To Dr. Sandra P. Silveiro, for revising this manuscript. This study was partially supported by Projeto de Núcleos de Excelência do Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. CBL was recipient of scholarship from Fundação de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and LHC was recipient of scholarship from CAPES (Programa de Apoio à Instalação de Doutores - ProDoc).

References

1. Parving H-H, Oxenboll 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 (Copenh)* 100:550-555, 1982
2. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1:1430-1432, 1982
3. Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 311:89-93, 1984
4. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310:356-360, 1984
5. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving H-H, Steffes MW: Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 27 Suppl 1:S79-83, 2004
6. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Totterman KJ, Sane T, Saloranta C, Groop L: Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 21:1932-1938, 1998
7. Gall M-A, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving H-H: Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 314:783-788, 1997
8. Murussi M, Baglio P, Gross JL, Silveiro SP: Risk factors for microalbuminuria and macroalbuminuria in type 2 diabetic patients: a 9-year follow-up study. *Diabetes Care* 25:1101-1103, 2002

9. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with Type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. The Microalbuminuria Collaborative Study Group. *Diabet Med* 16:918-925, 1999
10. Jarrett RJ: Hypertension in diabetic patients and differences between insulin-dependent diabetes mellitus and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 13:14-16, 1989
11. Mogensen CE: Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med* 254:45-66, 2003
12. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E: Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 348:2407-2415, 2003
13. Cubeddu LX, Hoffmann IS, Aponte LM, Nunez-Bogesits R, Medina-Suniaga H, Roa M, Garcia RS: Role of salt sensitivity, blood pressure, and hyperinsulinemia in determining high upper normal levels of urinary albumin excretion in a healthy adult population. *Am J Hypertens* 16:343-349, 2003
14. Poulsen PL, Ebbehøj E, Hansen KW, Mogensen CE: 24-h blood pressure and autonomic function is related to albumin excretion within the normoalbuminuric range in IDDM patients. *Diabetologia* 40:718-725, 1997
15. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 727:1-113, 1985
16. Canani LH, Gerchman F, Gross JL: Increased familial history of arterial hypertension, coronary heart disease, and renal disease in Brazilian type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 21:1545-1550, 1998

17. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-2497, 2001

18. Quinones MA, Douglas PS, Foster E, Gorcsan J, 3rd, Lewis JF, Pearlman AS, Rychik J, Salcedo EE, Seward JB, Stevenson JG, Thys DM, Weitz HH, Zoghbi WA, Creager MA, Winters WL, Jr., Elnicki M, Hirshfeld JW, Jr., Lorell BH, Rodgers GP, Tracy CM: ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on clinical competence. *J Am Soc Echocardiogr* 16:379-402, 2003

19. Chantler C, Barratt TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of 51-chromium edetic acid. *Arch Dis Child* 47:613-617, 1972

20. Torffvit O, Agardh E, Agardh CD: Albuminuria and associated medical risk factors: a cross-sectional study in 451 type II (noninsulin-dependent) diabetic patients. Part 2. *J Diabet Complications* 5:29-34, 1991

21. Dell'Omo G, Penno G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R: Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. *Am J Kidney Dis* 40:1-8, 2002

22. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS: Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110:32-35, 2004

23. Knudsen ST, Poulsen PL, Hansen KW, Ebbehøj E, Bek T, Mogensen CE: Pulse pressure and diurnal blood pressure variation: association with micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 15:244-250, 2002
24. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR, Tres GS, Gross JL: Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 21:252-255, 2004
25. Parvanova A, Iliev I, Filipponi M, Dimitrov BD, Vedovato M, Tiengo A, Trevisan R, Remuzzi G, Ruggenti P: Insulin resistance and proliferative retinopathy: a cross-sectional, case-control study in 115 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4371-4376, 2004

Table 1. Clinical and laboratorial characteristics of type 2 diabetic patients according to urinary albumin excretion rate.

	Urinary Albumin Excretion Rate		P
	Low/Middle-normal ($<8.6 \mu\text{g}/\text{min}$) (n = 59)	Upper-normal ($\geq 8.6 \mu\text{g}/\text{min}$) (n = 31)	
Age (years)	56.3 \pm 10.3	58.9 \pm 9.4	0.24
DM duration (years)	9.6 \pm 6.8	13.5 \pm 6.6	0.01
Males (%)	30.5	41.9	0.28
Caucasians (%)	80.4	86.2	0.55
Smokers (%)	15.5	3.4	0.17
Hypertension (%)	60.3	71.0	0.32
Office systolic BP (mmHg)	139.1 \pm 19.7	141.5 \pm 16.2	0.56
Office diastolic BP (mmHg)	85.0 \pm 11.1	87.7 \pm 12.4	0.31
Body Mass Index (kg/m ²)	28.3 \pm 4.0	28.4 \pm 5.1	0.77
Waist-hip ratio			
male	0.93 \pm 0.02	0.98 \pm 0.09	0.02
female	0.89 \pm 0.06	0.90 \pm 0.06	0.82
Retinopathy (%)	30.2	56.7	0.02
Fasting Plasma Glucose (mg/dl)	150.6 \pm 53.4	173.7 \pm 68.5	0.09
A1c (%)	6.15 \pm 2.11	6.47 \pm 1.84	0.52
Total cholesterol (mg/dl)	193.6 \pm 44.5	216.6 \pm 58.7	0.04
HDL cholesterol (mg/dl)	46.4 \pm 11.9	46.3 \pm 13.6	0.98
Triglycerides (mg/dl)	114 (39 – 421)	170 (50 - 1115)	0.02
Serum creatinine (mg/dl)	0.8 (0.3 – 1.2)	0.9 (0.5 – 1.3)	0.01
GFR (ml/min/1.73m ²)	111.4 \pm 33.7	96.6 \pm 34.7	0.10
Metabolic syndrome (%)	79.2	84.6	0.57

Data are expressed as mean \pm SD, median (range) or %.

BP: blood pressure

GFR: glomerular filtration rate

Table 2. Blood pressure pattern according to urinary albumin excretion rate levels

	Urinary Albumin Excretion Rate		P
	Low/Middle-normal (UAER <8.6 µg/min) (n = 59)	Upper-normal (UAER ≥8.6 µg/min) (n = 31)	
24-h			
systolic BP (mmHg)	126.7 ± 12.9	134.3 ± 17.0	0.02
diastolic BP (mmHg)	76.0 ± 8.6	77.1 ± 10.1	0.58
systolic BP load (%)	22.7 (0 – 96.4)	39.8 (0 – 100.0)	0.01
diastolic BP load (%)	9.6 (0 – 89.1)	12.5 (0 – 517.1)	0.37
pulse pressure (mmHg)	50.8 ± 8.5	57.2 ± 12.4	<0.01
Daytime			
systolic BP (mmHg)	129.7 ± 13.1	136.9 ± 17.4	0.03
diastolic BP (mmHg)	79.0 ± 9.2	79.4 ± 10.3	0.87
systolic BP load (%)	9.7 (0 – 93.5)	29.6 (0 – 100.0)	0.01
diastolic BP load (%)	9.0 (0 – 75.5)	8.8 (0 – 96.4)	0.98
pulse pressure (mmHg)	50.7 ± 8.7	57.6 ± 12.6	<0.01
Night-time			
systolic BP (mmHg)	120.0 ± 14.3	128.8 ± 18.9	0.03
diastolic BP (mmHg)	69.5 ± 9.0	72.5 ± 11.7	0.17
systolic BP load (%)	36.4 (0 – 100.0)	53.3 (0 – 100.0)	0.07
diastolic BP load (%)	8.7 (0 – 86.7)	12.5 (0 – 100.0)	0.18
pulse pressure (mmHg)	50.6 ± 9.4	56.2 ± 13.1	0.02
Nondippers			
systolic BP – n (%)	39 (67.2)	18 (58.1)	0.39
diastolic BP – n (%)	22 (37.9)	14 (45.2)	0.51

Data are expressed as mean ± SD, median (range) or number of cases (%).
BP= blood pressure.

Table 3. Multivariate analyses: association of ambulatory blood pressure and upper-normal urinary albumin excretion rate*

	OR	95% CI	P
Model 1: 24-h systolic BP (mmHg)	1.072	1.016 – 1.131	0.01
Model 2: daytime systolic BP (mmHg)	1.072	1.015 – 1.133	0.01
Model 3: night-time systolic BP (mmHg)	1.059	1.013 – 1.108	0.01
Model 4: 24-h systolic BP load %	1.034	1.010 – 1.058	0.01
Model 5: daytime systolic BP load %	1.033	1.010 – 1.056	0.01
Model 6: 24-h pulse pressure (mmHg)	1.097	1.009 – 1.192	0.03
Model 7: daytime pulse pressure (mmHg)	1.108	1.017 – 1.208	0.02
Model 8: night-time pulse pressure (mmHg)	1.046	0.982 – 1.114	0.17

Dependent variable: urinary albumin excretion rate (low/middle-normal vs. upper-normal UAER)

* Adjusted for diabetes duration, waist/hip ratio, fasting plasma glucose, triglycerides and serum creatinine.

BP: blood pressure

OR: odds ratio

CI: confidence interval

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A EUA é um fator de risco contínuo para o desenvolvimento e progressão da ND e de complicações cardiovasculares em pacientes com DM. Esta associação está presente até mesmo em pacientes normoalbuminúricos, tradicionalmente considerados com baixo risco para o desenvolvimento de complicações micro- e macrovasculares. Os pacientes com albuminúria normal-alta apresentam uma agregação dos fatores de risco para a ND e doença cardiovascular, representada por maiores níveis pressóricos, analisados através da MAPA nas 24 horas, e pior perfil lipídico. Estas alterações acarretam repercussão em órgãos-alvo, como maior prevalência de retinopatia diabética e maior espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo.

A análise dos dados apresentados nesta dissertação justifica o seguimento da investigação nesta área. A confirmação da relação de causa e efeito entre albuminúria normal-alta e os desfechos micro- e macrovasculares depende do acompanhamento destes pacientes em estudos prospectivos e da realização de estudos de intervenção, com o objetivo de estabelecer se o tratamento destes pequenos aumentos na EUA previne os desfechos de interesse. A realização destes estudos demanda o acompanhamento de um número expressivo de pacientes a longo prazo, para que desfechos significativos sejam detectados. As condições para realização destes protocolos de pesquisa têm como limitantes a necessidade do envolvimento de um número significativos de pesquisadores, além de custos elevados.

O seguimento desta linha de pesquisa pelo nosso grupo inclui dois projetos que serão apresentados em linhas gerais a seguir:

Estudo transversal com aumento da amostra através da inclusão de pacientes microalbuminúricos, com o objetivo de analisar se os fatores de risco presentes nos pacientes com albuminúria normal-alta se aproximam do perfil clínico e laboratorial dos com microalbuminúria.

Estudo de coorte, com acompanhamento dos pacientes normoalbuminúricos e observação do desenvolvimento de desfechos significativos como eventos cardiovasculares, insuficiência renal e mortalidade.

A realização destes estudos contribuirá para melhorar o entendimento da relação entre a EUA e as complicações crônicas do DM e auxiliará no acúmulo de evidências para a determinação de um novo ponto de corte para o diagnóstico de microalbuminúria.

