

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA, METABOLISMO E NUTRIÇÃO
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Diagnóstico de Microalbuminúria em Pacientes com Diabete Melito

JULIANE INCERTI

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Mirela Jobim de Azevedo
Co-orientadora: Prof^ª Dr^ª Themis Zelmanovitz

Porto Alegre, dezembro de 2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA, METABOLISMO E NUTRIÇÃO
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Diagnóstico de Microalbuminúria em Pacientes com Diabete Melito

JULIANE INCERTI

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Mirela Jobim de Azevedo
Co-orientadora: Prof^ª Dr^ª Themis Zelmanovitz

Tese apresentada ao PPG em Ciências Médicas:
Endocrinologia para a obtenção do Título de Mestre

Porto Alegre, dezembro de 2003

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof^a Mirela Jobim de Azevedo, pela sua dedicação na realização deste trabalho, a quem devo a minha iniciação na pesquisa científica e meu crescimento profissional, exemplo de pesquisadora, médica e de ser humano.

A minha co-orientadora Themis Zelmanovitz pela paciência, dedicação, disponibilidade e pela incansável verificação dos dados estatísticos durante estes anos.

A Bioquímica Joíza L. Camargo, exemplo de colega e de admiração, e por ter aberto as portas do Laboratório de Bioquímica onde iniciei meu trabalho.

Ao Dr. Jorge Luiz Gross pelas suas idéias nas diferentes etapas deste trabalho.

A todos os funcionários do Laboratório de Bioquímica do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelas dosagens realizadas.

Aos meus pais, pelo estímulo dado à minha formação.

Esta Dissertação de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição. São apresentados dois manuscritos independentes sob a forma de artigos a serem enviados para publicação. O primeiro é um artigo de revisão geral do tema e o segundo manuscrito é apresentado como artigo original e descreve o trabalho de pesquisa propriamente dito. A formatação diferenciada dos dois manuscritos é justificada pela escolha de envio para diferentes revistas científicas.

SUMÁRIO

	Páginas
Lista Geral de Abreviaturas	7
Lista Geral de Quadros, Figuras e Tabelas.....	8
I. Análise Crítica do Diagnóstico de Microalbuminúria em Pacientes com Diabete Melito.....	9
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	11
INTRODUÇÃO	12
CURSO CLÍNICO DA MICROALBUMINÚRIA	14
MÉTODOS E FATORES QUE INTERFEREM NA MEDIDA DA ALBUMINÚRIA	16
VALORES DE ALBUMINÚRIA E PROCEDIMENTOS ADOTADOS NO DIAGNÓSTICO DE MICROALBUMINÚRIA.....	16
AMOSTRAS ISOLADAS DE URINA NO DIAGNÓSTICO DE MICROALBUMINÚRIA	17
CONCLUSÕES	21
REFERÊNCIAS	23
II. Análise de Testes de Rastreamento para o Diagnóstico de Microalbuminúria em Pacientes com Diabete Melito.....	33
RESUMO.....	34
ABSTRACT.....	35
INTRODUÇÃO	36

DELINEAMENTO	37
MÉTODOS	37
Logística do estudo	37
Pacientes	38
Amostras de urina	38
Dosagens urinárias	38
Análise estatística	39
RESULTADOS	
Desempenho da concentração de albumina (ALB) e índice albumina:creatinina (ALB:cr) em amostra casual de urina para o diagnóstico da microalbuminúria	40
Micral-Test®II	41
Custo do diagnóstico de Microalbuminúria	43
DISCUSSÃO	43
CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	51

LISTA GERAL DE ABREVIATURAS

ALB:	Concentração de albumina
ALB:cr:	Albumina:creatinina
DCCT:	“Diabetes Control and Complications Trial”
DM:	Diabete Melito
E:	Especificidade
ECA:	Enzima Conversora da Angiotensina
EUA:	Excreção Urinária de Albumina
ND:	Nefropatia Diabética
ROC:	“Receiver Operating Characteristics”
Rs:	Correlação de Spearman
RUS:	“Random Urine Specimen”
S:	Sensibilidade
UAC:	“ Urinary Albumin Concentration”
UACR:	“ Urinary Albumin:Creatinine Rate”
UAER:	“ Urinary Albumin Excretion Rate”
UKPDS:	“ United Kingdom Prospective Diabetes Study”
EDPG:	“ European Diabetes Policy Group”
ADA:	“ American Diabetes Association”
NKF:	“ National Kidney Foundation”
NIDDK:	“National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases”

Lista Geral de Quadros, Tabelas e Figuras

Quadro 1. Valores de concentração de albumina e índice albumina:creatinina utilizados no diagnóstico de microalbuminúria	22
Figura 1. Curva ROC para concentração de albumina (ALB), índice albumina:creatinina (ALB:cr) e Micral-Test®II em amostra de urina casual como teste de rastreamento para microalbuminúria.....	48
Tabela 1. Características dos pontos de corte da concentração de albumina (ALB) e índice albumina:creatinina (ALB:cr) para o diagnóstico de microalbuminúria em amostra casual de urina	50

I . Análise Crítica do Diagnóstico de Microalbuminúria em Pacientes com Diabete Melito

RESUMO:

A microalbuminúria representa o primeiro estágio da nefropatia diabética (ND) e, além de prever a evolução para nefropatia clínica e insuficiência renal, é acompanhada de elevado risco de doença cardiovascular. Este trabalho discute o curso clínico, valores e procedimentos utilizados no diagnóstico da microalbuminúria em pacientes com diabetes melito (DM). A progressão de microalbuminúria para nefropatia clínica é menor do que inicialmente suposto. O rastreamento da microalbuminúria deve ser realizado por ocasião do diagnóstico de DM tipo 2, em pacientes com DM tipo 1 após 5 anos de duração de DM e por ocasião da puberdade. A microalbuminúria é diagnosticada com valores de excreção urinária de albumina (EUA 24-h) entre 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$, embora valores elevados ainda dentro da faixa normal já sejam preditivos de nefropatia clínica. A concentração de albumina em amostra casual de urina, além de ser facilmente realizada, é o teste de maior acurácia e menor custo para o rastreamento da microalbuminúria. Contudo, o diagnóstico deve ser confirmado com EUA 24-h. Fitas reagentes para medida semi-quantitativa apresentam baixa acurácia, além de alto custo. No presente momento, a albuminúria é ainda o melhor teste para prever a instalação da nefropatia clínica.

ABSTRACT

Microalbuminuria is the first stage of diabetic nephropathy (DN) and, beyond prediction of clinical nephropathy and renal failure, it is associated with an increased risk of cardiovascular disease. This paper discuss the clinical course, and the values and procedures adopted to diagnosis microalbuminuria in patients with diabetes mellitus (DM). The progression of microalbuminuria to clinical nephropathy is lower than previously described. The screening of microalbuminuria must be performed at diagnosis of type 2 DM, and after 5 years duration in patients with type 1 DM, and when achieving puberty. Microalbuminuria is diagnosed when urinary albumin excretion (24-h UAE) values are within 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$, although increased values still in the normal range are predictive of clinical nephropathy. Measurement of albumin concentration on a random urine specimen, in addition to be easily performed, is the most accurate and cheapest test for microalbuminuria screening. However, the diagnosis must be confirmed with 24-h UAE. Semi-quantitative strips used to measure albumin have low accuracy and high cost. At this point, albuminuria is still the best test to predict clinical nephropathy.

INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica relacionada ao diabetes melito (DM) que acomete cerca de 30% dos pacientes com DM tipo 1 (1). Após 10 anos de duração de DM cerca de 25% a 35% dos pacientes com DM tipo 2 desenvolvem ND (2,3). A ND é a principal causa de ingresso de pacientes em programas de substituição renal em países desenvolvidos (4). No Rio Grande do Sul, na Grande Porto Alegre, a ND é responsável por 26% dos novos casos em programas de hemodiálise (5).

A ND pode ser classificada em três estágios evolutivos: microalbuminúria, nefropatia clínica ou macroalbuminúria e estágio de insuficiência renal crônica. Os determinantes da evolução da fase de normoalbuminúria para microalbuminúria e para a nefropatia clínica incluem fatores metabólicos (controle glicêmico e lipídico), pressóricos, ambientais (fumo) e genéticos (6). O tratamento da ND (7,8,9,10,11,12,13) quando instituído na fase de nefropatia clínica retarda, porém não impede, a evolução para a insuficiência renal terminal.

Após cerca de 10 anos de duração de DM 27% dos pacientes com DM tipo 1 sob tratamento convencional com insulina (14) e 25% dos pacientes com DM tipo 2 desenvolvem microalbuminúria (15). Além disto, a microalbuminúria ocorre em 20% dos pacientes com DM tipo 2 já na ocasião do diagnóstico de DM (16). Em geral, pacientes com DM tipo 1 e microalbuminúria apresentam lesões glomerulares bem definidas, como espessamento da membrana basal glomerular e aumento do volume do mesângio, quando comparados a pacientes normoalbuminúricos (17). Entretanto, pacientes normoalbuminúricos podem apresentar lesões glomerulares graves, o que sugere que a estrutura renal isoladamente não seja utilizada para definir comprometimento da função renal em pacientes com DM tipo 1 (18). Já nos pacientes com DM tipo 2 e microalbuminúria o envolvimento renal pelo DM resulta em alterações morfológicas bastante heterogêneas, desde ausência de anormalidades, lesões atípicas ou presença de alterações compatíveis com

glomerulopatia diabética típica (19), portanto pouco úteis no diagnóstico da microalbuminúria.

A observação da associação de microalbuminúria e aumento de risco cardiovascular, por si só, justifica o rastreamento desta complicação crônica do DM. Recentemente um grande estudo observacional multicêntrico com mais de 5000 pacientes com DM tipo 2 recém diagnosticados (15) demonstrou que a mortalidade cardiovascular aumenta progressivamente da condição de normoalbuminúria (1,4%/ano), passando pela microalbuminúria (3,0%/ano), macroalbuminúria (4,6%/ano) até a fase de insuficiência renal (19,2%/ano). O aumento da mortalidade cardiovascular associado à microalbuminúria ocorre tanto em pacientes com DM tipo 1 (20) quanto em pacientes com DM tipo 2 (21), e pode ser devido em parte a presença de outros fatores de risco cardiovascular aumento observado nestes pacientes. Níveis mais elevados foram descritos com pacientes diabéticos tipo 1 microalbuminúria e de pressão arterial (22). Hipertensão arterial sistêmica é mais freqüente em pacientes DM tipo 2 microalbuminúricos (23). De fato, existe uma crescente prevalência de hipertensão arterial do estágio de normoalbuminúria, microalbuminúria até macroalbuminúria, tanto para pacientes com DM tipo 1 quanto tipo 2 (24). Os pacientes com microalbuminúria também apresentam alterações no perfil lipídico (25,26), aumento de ácidos graxos séricos saturados (27), alterações na hemostasia e função endotelial (28, 29) e em marcadores inflamatórios (30). Já foi demonstrado em pacientes com DM tipo 2 uma associação da albuminúria com fatores de dano endotelial, especificamente a endotelina e o fator de von Willebrand (31).

Para evitar a progressão para estágios mais avançados de macroalbuminúria e insuficiência renal, é importante a identificação de pacientes predispostos nos quais deverão ser intensificadas medidas preventivas em relação à instalação da ND. Neste sentido, enquanto marcadores genéticos de proteção e risco para ND não estiverem definidos claramente, a presença de microalbuminúria é importante, pois é um marcador de evolução para formas mais avançadas de doença renal. A importância da identificação de pacientes microalbuminúricos é ainda reforçada pela possibilidade

de reversão para o estágio de normoalbuminúria através de medidas terapêuticas específicas como uso de inibidores da ECA (32,33,34,35) antagonistas do receptor da angiotensina II (36,37) e adoção de dietas especiais (38), bem como a redução da mortalidade cardiovascular através da intervenção simultânea em vários fatores de risco, como foi recentemente demonstrado em pacientes com DM tipo 2 e microalbuminúria (39).

A perspectiva de evolução para macroalbuminúria e insuficiência renal e o maior risco cardiovascular associado ao estágio de doença “per se” tornam imperativo o diagnóstico da microalbuminúria, embora alguns aspectos não estejam completamente estabelecidos. O objetivo deste trabalho é revisar estes aspectos no que diz respeito ao curso clínico e aos valores diagnósticos adotados e procedimentos utilizados no diagnóstico da microalbuminúria em pacientes com DM.

CURSO CLÍNICO DA MICROALBUMINÚRIA

A presença da microalbuminúria não prevê em todos os casos que o paciente evoluirá para fases mais adiantadas de ND. Estudos fundamentais realizados na década de 80, embora utilizassem reduzido número de pacientes com DM tipo 1 (40,41,42), observou-se que 60 a 85% dos pacientes microalbuminúricos evoluíram para nefropatia clínica em 6 a 14 anos. Uma análise da literatura de estudos de coorte com pelo menos 5 anos de acompanhamento reavaliou a incidência de microalbuminúria e proteinúria em pacientes com DM (43). No período de acompanhamento de 6 a 10 anos, 40% dos pacientes DM tipo 1 microalbuminúricos evoluíram para nefropatia clínica, 30% permaneceram microalbuminúricos e 30% reverteram para o estágio de normoalbuminúria. Cerca de 40% dos pacientes com DM tipo 2 microalbuminúricos, acompanhados por 5 a 6 anos, evoluíram para nefropatia clínica. Já a proporção de reversão à normoalbuminúria em pacientes com DM tipo 2 não foi claramente estabelecida. Em outro estudo mais relevante, os autores observaram uma redução de 50% de valores de albumina (44), em 58% dos pacientes com DM tipo

1 e microalbuminúria em um período de 6 anos de acompanhamento. Esta redução foi relacionada aos valores favoráveis de glicohemoglobina, pressão arterial e lipídios séricos. Em pacientes com DM tipo 2 a progressão anual de microalbuminúria para macroalbuminúria foi de 2,8% no estudo UKPDS (15). Progressão anual semelhante (3%) foi recentemente descrita, em uma coorte com menor número de pacientes DM tipo 2 normo e microalbuminúricos (45).

Conclui-se que a presença de microalbuminúria é capaz de prever a instalação de nefropatia clínica, porém numa proporção menor do que a descrita, em estudos iniciais, pode apresentar uma regressão de valores de microalbuminúria.

Outra consideração que leva em conta o curso clínico da microalbuminúria é a de a partir de quando deve ser solicitado o teste. Existe um consenso de que para pacientes com DM tipo 2 o rastreamento seja feito por ocasião do diagnóstico de DM (46), já que o tempo de DM referido pelos pacientes representa o “tempo conhecido” de DM. De fato, muitos pacientes com DM tipo 2 já apresentam microalbuminúria por ocasião do diagnóstico de DM (16). Já para pacientes com DM tipo 1, embora seja recomendado o rastreamento a partir de 5 anos de duração de DM (46), existem dados que tornam questionável esta orientação. Em 733 pacientes com 1 a 5 anos de duração de DM tipo 1 foi observada uma prevalência de microalbuminúria de 18% (47). Além disto, embora as complicações microvasculares sejam raras antes da puberdade (48) um estudo que acompanhou por 11 anos 514 pacientes com DM tipo 1 demonstrou que a puberdade aumenta em 3 a 4 vezes o risco de microalbuminúria, ajustado para o controle glicêmico, sexo e duração de DM (49), confirmando dados de outros autores (50). Também o progressivo aumento da albuminúria, mesmo que dentro dos valores considerados normais, avaliado em amostra isolada de urina nos primeiros 5 anos de DM, é preditivo do desenvolvimento de microalbuminúria (51). Portanto, em pacientes com DM tipo 1 a solicitação de albuminúria não deve ser restringida pela duração de DM, devendo ser considerada individualmente a presença de puberdade e a progressão dos valores de albuminúria.

MÉTODOS E FATORES QUE INTERFEREM NA MEDIDA DA ALBUMINÚRIA

Várias técnicas são utilizadas para determinação da albumina urinária. O radioimunoensaio foi o primeiro método empregado para determinação de baixas concentrações de albumina urinária (52) tendo sido considerado por muito tempo como critério de referência da medida de albumina urinária. Atualmente o método mais utilizado é a imunoturbidimetria, que apresenta excelente correlação com o radioimunoensaio (53). Além de ser de fácil execução, podendo ser automatizado, seu custo é reduzido (54). Existe ainda a possibilidade da avaliação semi-quantitativa de albuminúria através de fitas reagentes (46).

Para o diagnóstico de microalbuminúria é importante afastar fatores que interfiram na excreção da albumina urinária e em sua medida. O mau controle glicêmico, altos níveis de pressão arterial, presença de infecção urinária, hematuria e leucorréia, menstruação, gestação, obesidade maciça, insuficiência cardíaca e febre são situações que podem superestimar a medida de albuminúria e devem ser consideradas na ocasião da coleta de urina (55). Também a prática de exercícios extenuantes é capaz de aumentar a albuminúria em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e deve ser evitada na ocasião da medida da albuminúria (56).

Medicamentos como os inibidores da ECA e antagonistas da Angiotensina II, podem reduzir a excreção mínima de albumina a suspensão de inibidores da ECA promove um aumento de quase 100% da albuminúria em pacientes com nefropatia clínica (57). Portanto, a medida de albuminúria em vigência destas drogas pode mascarar um comprometimento mais avançado da doença renal pelo DM.

VALORES DE ALBUMINÚRIA E PROCEDIMENTOS ADOTADOS NO DIAGNÓSTICO DE MICROALBUMINÚRIA

A medida da albuminúria com tempo marcado tem sido considerada como padrão de referência para o diagnóstico de microalbuminúria. O valor de 20 µg/min, obtido em urina de 24

horas com tempo marcado, é o ponto de corte entre normoalbuminúria e microalbuminúria. De tal maneira, valores de excreção urinária de albumina (EUA) de 20 a 200 µg/min representam a faixa de microalbuminúria e valores > 200 µg/min caracterizam o estágio de macroalbuminúria ou de nefropatia clínica (46). O valor de 20 µg/min foi definido baseado em um consenso a partir de dados iniciais de 3 estudos de coortes de pacientes com DM 1 comentados anteriormente (40,41,42). Cada um destes estudos teve como objetivo determinar que valor de EUA seria preditivo do desenvolvimento de nefropatia clínica, em um período de 6 a 14 anos. Os valores obtidos foram : 30 µg/min (41), 40 mg/24h (40) e 15 µg/min (42). Estes estudos foram extremamente importantes por demonstrarem que pequenas quantidades de proteínas na urina eram “marcadores” de desenvolvimento de nefropatia clínica. Entretanto, apenas pacientes com DM tipo 1 foram estudados, o número total de pacientes envolvidos foi pequeno (n=129) e diferentes tipos de coleta de urina foram utilizados. Estudos mais recentes têm demonstrado que valores mais baixos de EUA, ainda dentro da faixa considerada como normal, já são preditivos de desenvolvimento futuro de ND. Observações iniciais (58,59) em pacientes com DM tipo 2 foram comprovadas em um estudo com 9 anos de acompanhamento (2), onde foi observado que valores de EUA tão baixos quanto 5,9 µg/min já estão associados à evolução para nefropatia clínica. Também em pacientes com DM tipo 1 valores ditos “normais” em EUA 24-h (60) ou mesmo em amostra isolada de urina (51) foram associados ao desenvolvimento posterior de macroalbuminúria. É provável que os valores atualmente adotados para diagnóstico de microalbuminúria sofram modificações a partir destas observações ou ainda que sejam estabelecidas categorias específicas da albuminúria para uso clínico (61).

AMOSTRAS ISOLADAS DE URINA NO DIAGNÓSTICO DE MICROALBUMINÚRIA

A primeira etapa no diagnóstico de microalbuminúria é excluir a presença de proteinúria clínica (46). Na prática isto é feito através da verificação de presença de proteínas no exame

qualitativo de urina (Combur Test®) ou da medida de concentração de proteínas totais em amostra casual de urina (62,63). Na ausência de proteína, deve-se em 3 a 6 meses proceder à medida da albuminúria. O diagnóstico de microalbuminúria, deve ser sempre confirmado devido à conhecida variabilidade intra-individual diária da excreção de albumina na urina (46).

A medida da albumina em amostra isolada de urina, em especial como teste de rastreamento de microalbuminúria, representa um procedimento simples para emprego na clínica diária (46). A possibilidade de utilização de uma amostra de urina casual, que possa ser coletada durante uma consulta de rotina torna ainda mais prático este teste (63). Não existe um consenso sobre qual seria o melhor tipo de coleta de amostra de urina isolada. A dosagem de albumina em amostra casual de urina pode ser influenciada pela ingestão de líquidos (55,64) e conseqüentemente por variações no fluxo urinário. Também a ingestão de proteínas e a atividade física (55,56) poderiam modificar os valores de albumina. A utilização da primeira urina da manhã como amostra isolada reduziria estas influências. Ainda, a correlação entre a EUA 24-h e a albuminúria medida em amostra isolada de urina é maior quando a medida é realizada na primeira urina da manhã do que em amostra de urina casual, independente de ser medida a concentração de albumina ou o índice albumina:creatinina (65).

A medida do índice albumina:creatinina (46,66,67), da concentração urinária de albumina (66,68) ou ainda a medida semi-quantitativa de albumina por fitas reagentes (46,69,70,71) em amostra isolada de urina têm sido sugeridas como métodos diagnósticos para microalbuminúria. A acurácia da dosagem de albuminúria em amostra isolada de urina, seja avaliada pelo índice albumina:creatinina ou pela concentração de albumina é variável na literatura, e em alguns estudos não é informada. O tipo de amostra isolada de urina utilizada, a escolha do ponto de corte adotado para o diagnóstico de acordo com sensibilidade e especificidade desejados, a utilização de diferentes valores diagnóstico para homens e mulheres têm influência direta na acurácia do teste e

indireta nos custos diagnósticos da microalbuminúria. O índice albumina:creatinina apresenta forte correlação com a EUA 24-h (65) e é capaz de prever o desenvolvimento de ND (72). Entretanto, além do custo adicional pela dosagem de creatinina, devem ser lembrado as possíveis interferências sobre a medida de creatinina, especialmente em pacientes com DM (73). Como a excreção de creatinina varia de acordo com a massa muscular sugere-se que sejam adotados diferentes valores de índice albumina:creatinina para homens e mulheres (66,74,75,76), embora esta recomendação não seja aceita por todos (46,67,72). Neste sentido, indivíduos de porte atlético ou com pouca massa muscular teriam valores de índice albumina:creatinina subestimados e superestimados, respectivamente. A situação ficaria mais complexa se fossem seguidas recomendações de alguns autores sobre a necessidade de usar valores diferentes de acordo com a idade (74,75). Mais ainda, em indivíduos não diabéticos alguns estudos demonstraram que os valores de índice albumina:creatinina variam inclusive com a etnia (77,78).

A medida da concentração de albumina em amostra isolada de urina, sem a concomitante dosagem de creatinina, pode ser também utilizada para o diagnóstico de microalbuminúria (66,68). Já foi demonstrado que a concentração de albumina em amostra casual está relacionada a maior mortalidade e risco de progressão para ND (79). Estudo recente realizado em Porto Alegre, RS, (80) comparou o desempenho e custos de diferentes testes de albuminúria em amostra casual. A medida da concentração de albumina em amostra de urina casual apresentou a melhor acurácia e menor custo diagnóstico quando comparada ao índice albumina:creatinina e à fita reagente para verificação de albuminúria, o Micral®Test II. Foi também demonstrada uma forte correlação entre a medida da concentração de albumina na urina casual e a EUA 24-h, confirmando observação de outros autores (75,81,82).

O Quadro I descreve os principais valores de concentração de albumina e do índice albumina:creatinina utilizados para o diagnóstico de microalbuminúria, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade, quando disponíveis, e o tipo de coleta utilizado.

CONCLUSÕES

A microalbuminúria é ainda a manifestação mais precoce de nefropatia diabética e é no presente momento o melhor teste disponível para prever a instalação da nefropatia clínica, além de ser um importante marcador de risco cardiovascular. Os valores diagnósticos atualmente adotados provavelmente não são definitivos e a escolha do tipo de teste diagnóstico deve levar em consideração a praticidade, acurácia e custo envolvido. Recomendamos a medida da concentração de albumina em amostra casual de urina como o teste de escolha para o diagnóstico inicial da microalbuminúria por ser de fácil execução, prático e de baixo custo. O valor de 17 mg/L é adotado como ponto de corte para diagnóstico no rastreamento da microalbuminúria, devendo o diagnóstico sempre confirmado em urina de 24-h (63,68).

Quadro I – Valores de concentração de albumina e índice albumina:creatinina utilizados no diagnóstico de microalbuminúria

Teste diagnóstico	S (%)	E (%)	Tipo de amostra	Referência
Concentração de albumina				
17 mg/L	100	79,6	Casual	Zelmanovitz et al, 1997 ⁽⁶⁸⁾
20 mg/L	-	-	1 ^a urina da manhã	EDPG, 1999 ⁽⁶⁶⁾
15 mg/L	89	90	Noturna	Bakker, 1999 ⁽⁷⁴⁾
Índice albumina:creatinina Geral (homens e mulheres)				
15 mg/g	100	74,1	Casual	Zelmanovitz et al, 1997 ⁽⁶⁸⁾
30 mg/g	-	-	1 ^a urina da manhã	ADA, 2003 (46) e NKF/IDDK ,2003 ⁽⁶⁷⁾
Homens				
30 mg/g	-	-	1 ^a urina da manhã	EDPG, 1999 ⁽⁶⁶⁾
17 mg/g	-	-	Casual	Warran et al, 1996 ⁽⁷⁶⁾
22,1 mg/g	95,7	82,7	1 ^a urina da manhã	Houlihan et al, 2002 ⁽⁷⁵⁾
15,9 mg/g	94	93	Noturna	Bakker, 1999 ⁽⁷⁴⁾
Mulheres				
40 mg/g	-	-	1 ^a urina da manhã	EDPG, 1999 ⁽⁶⁶⁾
25 mg/g	-	-	Casual	Warran et al, 1996 ⁽⁷⁶⁾
30,9 mg/g	93,3	80,2	1 ^a urina da manhã	Houlihan et al, 2002 ⁽⁷⁵⁾
22,1 mg/g	94	92	Noturna	Bakker, 1999 ⁽⁷⁴⁾

S=sensibilidade; E=especificidade

EDPG= European Diabetes Policy Group; ADA=American Diabetes Association;

NKF=National Kidney Foundation; NIDDK=National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases.

REFERÊNCIAS

1. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM complications study. **Diabetologia** 1994;37:278-85.
2. 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;25:1101-3.
3. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. **Arch Intern Med** 1998;158:998-1004.
4. A United States Renal data System: USRDS, Annual data report. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. **Am J Kidney Dis** 1999;34(s1)s9-s19.
5. Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. **J Diabetes Complications** 2000;14:226-71.
6. Murussi M, Coester A, Gross JL, Silveiro SP. Nefropatia diabética no diabete melito tipo 2: fatores de risco e prevenção. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47:207-19.
7. Parving HH, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Rossing P, Nielsen F, et al. Effetive antihypertensive treatment postpones renal insufficiency in diabetic nephropathy. **Am J Kidney Dis** 1993;22:188-95.
8. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH, Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. **Kidney Int** 2001;60: 277-283.
9. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. **Ann Intern Med** 1993; 118:129-38.

10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. **N Engl J Med** 1993;329:1456-62.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. **N Engl J Med** 2001;345:851-60.
12. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. **N Engl J Med** 2001;345:861-9.
13. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. **Kidney Int** 2003;65:1874-80.
14. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. **Kidney Int** 1995;47:1703-1720.
15. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). **Kidney Int** 2003;63:225-32.
16. Patrick AW, Leslie PJ, Clarke BF, Frier BM. The natural history and associations of microalbuminuria in type 2 diabetes during the first year after diagnosis. **Diabet Med** 1990;7:902-8.
17. Bangstad HJ, Osterby R, Dahl-Jorgensen K, Berg KJ, Hartmann A, Nyberg G, et al. Early glomerulopathy is present in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. **Diabetologia** 1993;36:523-9.
18. Caramori ML, Kim Y, Huang C, Fish AJ, Rich SS, Miller ME, Russell G, Mauer M. Cellular basis of diabetic nephropathy: 1. Study design and renal structural-functional relationships in

patients with long-standing type 1 diabetes. **Diabetes** 2002;51:506-12.

19. Brocco E, Fioretto P, Mauer M, Saller A, Carraro A, Frigato F, et al. Renal structure and function in non-insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. **Kidney Int** 1997;63: (Suppl) s40-s4.

20. Arun CS, Stoddart J, Mackin P, MacLeod JM, New JP, Marshall SM. Significance of microalbuminuria in long-duration type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2003;26:2144-9.

21. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. **Arch Intern Med** 2000;160:1093-100.

22. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. **Diabetes** 1994; 43:1248-53.

23. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. **JAMA** 2001;286:421-6.

24. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. **Diabetes Care** 1994;17:1247-51.

25. Jones SL, Close CF, Mattock MB, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. **BMJ** 1989;298:487-90.

26. Reverter JL, Senti M, Rubies-Prat J, Lucas A, Salinas I, Pizarro E, et al. Relationship between lipoprotein profile and urinary albumin excretion in type II diabetic patients with stable metabolic control. **Diabetes Care** 1994;17:189-94.

27. Perassolo M, Almeida JC, Pra RL, Mello VD, Maia AL, Moulin CC, et al. Fatty acid composition of serum lipid fractions in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. **Diabetes Care** 2003;26:613-18.

28. Morishita E, Asakura H, Jokaji H, Saito M, Uotani C, Kumabashiri I et al, Hypercoagulability and high lipoprotein levels in patients with type II diabetes mellitus. **Atherosclerosis** **1996**;120:7-14.
29. Greaves M, Malia RG, Goodfellow K, Mattock M, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Fibrinogen and von Willebrand factor in IDDM: relationships to lipid vascular risk factors, blood pressure, glycaemic control and urinary albumin excretion rate: the EURODIAB IDDM complications study. **Diabetologia** **1997**;40:698-705.
30. Saraheimo M, Teppo AM, Forsblom C, Fagerudd J, Groop PH. Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in Type 1 diabetic patients. **Diabetologia** **2003**; 46:1402-7.
31. Seligman BG, Biolo A, Polanczyk CA, Gross JL, Clausell N. Increased plasma levels of endothelin 1 and von Willebrand factor in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. **Diabetes Care** **2000**;23:1395-00.
32. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 38). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. **BMJ** **1998**; 317:703-13.
33. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving HH. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. **BMJ** **1999**;319:24-5.
34. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. **Lancet** **2000**;355:253-9.
35. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. **Ann Intern Med** **2001**;134:370-9.

36. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med** 2001;345:870-8.
37. Mogensen CE, Neidam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. **BMJ** 2000;321:1440-4.
38. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, De Mello V, Perassolo M, Leitão C, et al. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. **Diabetes Care** 2002;25:645-51.
39. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen Gunar VH, Parving HH, Pedersen. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. **N Eng J Med** 2003;348:383-93.
40. Parving HH, 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** 1982;100:550-5.
41. Viberti GC, Jarrett RJ, Keen H. Microalbuminuria as prediction of nephropathy in diabetics. **Lancet** 1982;11:611.
42. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. **N Engl J Med** 1984;311:89-93.
43. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? **Diabetes** 2000;49:1399-408.
44. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. **N Engl J Med** 2003;348:2285-93.

45. Bruno G, Biggeri A, Merletti F, Bargerò G, Ferrero S, Pagano G, et al. Low incidence of end-stage renal disease and chronic renal failure in type 2 diabetes: a 10-year prospective study. **Diabetes Care** 2003;26:2353-8.
46. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. **Diabetes Care** 2003;26:94-8.
47. Stephenson JM, Fuller JH. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. EURODIAB IDDM complications study group and the who multinational study of vascular disease in diabetes study group. **J Diabetes Complications** 1994;8:166-73.
48. Burger W, Hövener G, Düsterhus R, Hartmann R, Weber B. Prevalence and development of retinopathy in children and adolescents with type-1 (insulin dependent) diabetes mellitus. A longitudinal study. **Diabetologia** 1986;29:17-22.
49. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. **Diabetes Care** 1999;22:495-502.
50. Barkai L, Vamosi I, Lukacs K. Enhanced progression of urinary albumin excretion in IDDM during puberty. **Diabetes Care** 1998;21:1019-23.
51. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Dunger DB, Oxford Regional Prospective Study Group. Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2000;23:1811-5.
52. Keen H, Chlouverakis C. An immunossay method for urinary albumin at low concentrations. **The Lancet** 1963;2:913-14.
53. Zelmanovitz T, Oliveira JR, Lhullier F, Gross JL, Azevedo MJ. Avaliação do método imunoturbidimétrico para medida de excreção urinária de albumina em pacientes com diabetes melito. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1994;38:207-11.

54. Gross JL, Zelmanovitz T, Oliveira J, Azevedo MJ. Screening for diabetic nephropathy: is measurement of urinary albumin-to-creatinine ratio worthwhile? **Diabetes Care** **1999**;22:1599-1600.
55. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, et al: Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. **Diabetes Care** **1995**;18:572-81.
56. Cesarini PR, Ferreira SR, Vivolo MA, Zanella MT. Different urinary albumin responses to submaximal exercise by normoalbuminuric diabetic children and controls. **Braz J Med Biol Res** **1996**; 29:1603-10.
57. Hansen HP, Nielsen FS, Rossing P, Jacobsen P, Jensen BR, Parving HH. Kidney function after withdraw of long-term antipertensive treatment in diabetic nephropathy. **Kidney Int** **1997**;63(supp):s49-s53.
58. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. **BMJ** **1997**;314:783-8.
59. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Totterman KJ, Sane T, Saloranta C. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. **Diabetes Care** **1998**;21:1932-8.
60. The Microalbuminuria Collaborative Study Group. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with Type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. **Diabet Med** **1999**;16:918-25.
61. Knight EL, Curhan GC. Albuminuria: moving beyond traditional microalbuminuria cut-points. **Curr Opin Nephrol Hypertens** **2003**;12:283-284.
62. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, de Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the

- screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 1998;21:1076-9.
63. Gross JL, Zelmanovitz T, Oliveira J, de Azevedo MJ. Screening for diabetic nephropathy: is measurement of urinary albumin-to-creatinine ratio worthwhile? **Diabetes Care** 1999;22:1599-600.
64. Hutchison AS, Paterson KR: Collecting urine for microalbumin assay. **Diabet Med** 1988;5:527-32.
65. Marshall SM: Screening for microalbuminuria: which measurement? **Diabet Med** 1991;8:706-11.
66. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2. **Diabet Med** 1999; 16:716-30.
67. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving H-H, Steffes MW, Toto R. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive kidney diseases (NIDDK). **Am J Kidney Dis** 2003;42:617-22.
68. 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;20:516-9.
69. Mogensen CE, Viberti GC, Peheim E, Hasslacher C, Hofmann W, Renner RJ. Multicenter evaluation of the Micral-Test II test strip, an immunologic rapid test for the detection of microalbuminuria. **Diabetes Care** 1997;20:1642-6.
70. Gilbert RE, Akdeniz A, Jerums G. Detection of microalbuminuria in diabetic patients by urinary dispstick. **Diabetes Res Clin Pract** 1997;35:57-60.
71. Fernandez-Fernandez I, Paez Pinto JM, Hermosin Bono T, Vazquez Garijo P, Ortiz Camuñez MA, Tarilonte Delgado MA. Rapid screening test evaluation for microalbuminuria in diabetes mellitus. **Acta Diabetol** 1998;35:199-202.
72. Nelson GR, Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Charles MA, Bennet PH: Assessment of risk of

overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. **Arch Intern Med** 1991;151:1761-5.

73. Gross JL, Silveiro SP, Azevedo MJ, Pecis M, Friedman R. Estimated creatinine clearance is not an accurate index of glomerular filtration rate in normoalbuminuric diabetic patients. **Diabetes Care** 1993;16:407-08.

74. Bakker AJ: Detection of Microalbuminuria – Receiver operating curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. **Diabetes Care** 1999;22:307-13.

75. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: A screening test with limitations. **Am J Kidney Dis** 2002;39:1183-89.

76. 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;7:930-7.

77. Mattix HJ, Hsu C, Shaykevich S, Curhan G: Use of the albumin/creatinine ration to detect microalbuminuria: Implications of sex and race. **J Am Soc Nephrol** 2002;13:1034-9.

78. Jacobs DR Jr, Murtaugh MA, Steffes M, Yu X, Roseman J, Goetz FC. Gender- and race-specific determination of albumin excretion rate using albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens: the coronary artery risk development in young adults study. **Am J Epidemiol** 2002;155:1114-19.

79. Beatty OL, Ritchie CM, Bell PM, Hadden DR, Kennedy L, Atkinson AB: Microalbuminuria as identified by a spot morning urine specimen in non-insulin-treated diabetes: an eight-year follow-up study. **Diabetic Medicine** 1995;12:261-6.

80. Incerti J. Análise de testes de rastreamento para o diagnóstico de microalbuminúria em pacientes com diabete melito. [Dissertação de Mestrado]. Programa de Pós-graduação em Medicina: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003.

81. Schwab SJ, Dunn Fl, Feinglos MN: Screening for microalbuminuria. A comparison of single sample methods of collection and techniques of albumin analysis. **Diabetes Care** 1992;15:1581-4.
82. Mangili R, Deferrari G, DiMario U, Giampietro O, Navalesi R, Nosadini R, et al. Prevalence of hypertension and microalbuminuria in adult type 1 (insulin-dependent) diabetic patients without renal failure in Italy. 1. Validation of screening techniques to detect microalbuminuria. **Acta Diabetol** 1992;29:156-166.

II. Análise de Testes de Rastreamento para o Diagnóstico de Microalbuminúria em Pacientes com Diabete Melito

“Performance of Screening Tests for Microalbuminuria in Patients with Diabetes Mellitus”

RESUMO

Objetivo: Avaliar o desempenho de testes de rastreamento para microalbuminúria realizados em amostra casual de urina: concentração urinária de albumina (ALB), índice albumina:creatinina (ALB:cr) e as fitas reagentes Micral-Test®II

Delineamento e Métodos: Duzentos e setenta e oito pacientes (116 homens; idade=57,3 ± 13,4 anos) coletaram 387 amostras urina de 24-h com tempo marcado seguida de amostra casual. Albumina (imunoturbidimetria) e creatinina foram medidos em amostra de urina estéril e negativa para a fita reagente Combur. As amostras foram classificadas em normoalbuminúricas [excreção urinária de albumina 24-h (EUA 24-h) <20µg/min; n=247] e microalbuminúricas [EUA 20-200µg/min; n=140]. As leituras do Micral-Test®II foram realizadas em 202 amostras casuais. O desempenho do teste de albumina em amostra casual foi avaliado pela curva ROC (“Receiver Operating Characteristics”) utilizando a EUA 24-h como critério de referência.

Resultados: As áreas sob as curvas ROC para o diagnóstico de microalbuminúria foram: ALB= 0,962; ALB:cr=0,959 e Micral-Test®II= 0,821. O 1º ponto com 100% de sensibilidade para ALB foi 14,4 mg/L e para ALB:cr foi 15,7 mg/g e as respectivas especificidades foram 72,1% para ALB e 68,4% para ALB:cr. Para o ponto de corte de 20mg/L no Micral-Test®II, a sensibilidade foi 87,1% e a especificidade 47,0%. A correlação entre EUA 24-h e ALB foi de 0,78 e entre EUA 24-h e ALB:cr 0,79 (P<0,0001). A concordância para o diagnóstico de microalbuminúria entre EUA 24-h e o Micral-Test®II foi de 55,4% (Kappa=0,22; P<0,001). O custo por paciente para o diagnóstico de microalbuminúria incluindo o teste de rastreamento e confirmação com EUA 24-h, baseado na acurácia dos pontos de corte avaliados foram: ALB= U\$ 1.00, ALB:cr=U\$ 1.71 e Micral-Test®II=U\$3.74.

Conclusão: A medida de ALB em amostra casual de urina é o melhor teste para o rastreamento no diagnóstico de microalbuminúria em pacientes diabéticos quando considerados acurácia e custo.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the performance of screening tests for microalbuminuria in a random spot urine specimen (RUS): urinary albumin concentration (UAC), urinary albumin:creatinine ratio (UACR), and the test strip, Micral-Test®II.

Research Design and Methods: Two hundred seventy eight patients (116 men; age=57.3 ± 13.4 years) collected 387 samples urine of 24-h timed urine samples followed by a RUS. Albumin (immunoturbidimetry) and creatinine (Jaffé's reaction) were measured in sterile and dipstick negative urine samples. Samples were classified as normoalbuminuric [24-h urinary albumin excretion rates (UAER) <20µg/min; n=247] and microalbuminuric (UAER 20–200µg/min; n=140). Micral-Test®II readings were performed in 202 RUSs. The performance of albumin tests on RUSs was evaluated by the receiver operating characteristics (ROC) curve approach, using UAER as the standard criterion.

Results: The areas under the ROC curves for diagnosis of microalbuminuria were: UAC=0.962, UACR=0.959, and Micral-Test®II=0.821. The first point with 100% of sensitivity for UAC was 14.4 mg/L and for UACR 15.7 mg/g, and respective specificities were 72.1% for UAC and, 68.4% for UACR. The sensitivity of the cutoff point of 20mg/L on Micral-Test®II was 87.1% and the specificity 47.0%. The correlation between UAER and UAC was 0.78 (P<0.0001), and between UAER and UACR, 0.79 (P<0.0001). The agreement in the diagnosis of microalbuminuria between Micral-Test®II and UAER was 55,4% (Kappa=0,22; P<0,001). The costs per patient for the diagnosis of microalbuminuria in a RUS, including confirmation with UAER, were: UAC= U\$1.00, UACR= U\$1.71, and Micral-Test®II= U\$3.74.

Conclusions: Measurement of UAC in RUS is the best screening test for the diagnosis of microalbuminuria in diabetic patients when considering accuracy and costs.

INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética (ND) acomete de 30% a 35% dos pacientes com DM (1,2,3) é a principal causa de ingresso de pacientes em programas de substituição renal em países desenvolvidos (4,5). Em nossa região, a ND é responsável por 26% dos novos casos de ingresso em programas de hemodiálise (6).

A microalbuminúria representa a fase inicial da ND e está associada a maior mortalidade, especialmente relacionada à doença cardiovascular (7,8,9). Após cerca de 10 anos de duração de DM 27% dos pacientes com DM tipo 1 sob tratamento convencional com insulina (10) e 25% a 35% dos pacientes com DM tipo 2 desenvolvem microalbuminúria (3,11). A microalbuminúria está presente em cerca de 20% dos pacientes com DM tipo 2 já na ocasião do diagnóstico de DM (12). Pacientes com DM tipo 1 devem realizar rastreamento para microalbuminúria a partir de 5 anos de duração de DM e pacientes com DM tipo 2, por ocasião do diagnóstico de DM (13).

Uma vez excluída a presença de proteinúria clínica através de fitas reagentes para a medida de proteínas totais na urina (14) ou através de medida da concentração de proteínas totais em amostra casual de urina (15) deve-se proceder à medida da albuminúria (13,15). O diagnóstico de microalbuminúria, independente do tipo de amostra utilizada para tal, deve ser sempre confirmado devido à conhecida variabilidade diária da excreção de albumina na urina (13).

A utilização de amostra isolada de urina para avaliação da microalbuminúria representa um procedimento simples para utilização na prática clínica diária (13,15). Não existe um consenso sobre qual o melhor tipo de coleta para amostra de urina isolada. O índice albumina:creatinina (13,16,17), a medida da concentração urinária de albumina (16) isoladamente ou ainda a utilização de fitas reagentes (13) têm sido sugeridas como método de rastreamento para microalbuminúria. Também os horários utilizados para coleta de amostra isolada de urina são variados: casual (15,18),

matinal em jejum (16) ou primeira urina da manhã (13,17,19). Alguns autores recomendam a utilização de valores distintos do índice albumina:creatinina de acordo com o sexo (16,18,19,20,21), ou ainda de acordo com a faixa etária (20,22).

A acurácia da medida da microalbuminúria em amostra isolada de urina varia com o tipo de amostra utilizado, ponto de corte adotado de acordo com a sensibilidade e especificidade desejados e adoção de valores diferenciados para homens e mulheres.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o desempenho de testes de rastreamento para microalbuminúria realizados em amostra casual de urina: concentração de albumina urinária, índice albumina:creatinina e fita reagente para verificação de albumina na urina (Micral-Test®II) em pacientes com DM.

DELINEAMENTO

Estudo de teste diagnóstico

MÉTODOS

Neste estudo as amostras de urinas foram obtidas de pacientes oriundos do atendimento de rotina do ambulatório de Endocrinologia e Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de novembro de 1999 a dezembro de 2002, que concordaram em participar do estudo. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Logística do estudo

Na consulta de rotina os pacientes receberam do pesquisador (JI) orientação por escrito para coleta de urina de 24-h com tempo marcado e data de retorno. No dia da entrega da amostra urinária de 24-h, onde foi dosado albumina e creatinina, foi coletada uma amostra de urina casual para realização de exame qualitativo de urina, urocultura com teste, medida de creatinina, albumina e realização do Micral-Test®II. A leitura do Micral-Test®II em urina fresca foi realizada

simultaneamente por 3 pesquisadores envolvidos no projeto. As leituras foram realizadas em temperatura ambiente, individuais e sendo os leitores cegos em relação à procedência das amostras. Parte das mesmas amostras casuais foi congelada a -20 C° para nova leitura do Micral-Test®II em intervalo de 2 meses.

Pacientes

Duzentos e setenta e oito pacientes coletaram 387 amostras de urina de 24-h com tempo marcado seguidas de amostra de urina casual. Destes, 116 pacientes eram homens, 28 portadores de DM tipo 1 e 250 portadores de DM tipo 2. A idade média foi de $57,3 \pm 13,4$ anos (16 a 84 anos), a duração média de DM foi de $11,6 \pm 7,7$ anos (1 a 45 anos), o índice de massa corporal de $28,0 \pm 11,1\text{ kg/m}^2$, e a pressão arterial sistólica de $139,8 \pm 23,5\text{ mmHg}$ e diastólica de $81,8 \pm 11,9\text{ mmHg}$. Os pacientes foram classificados de acordo com a medida da EUA 24-h em normoalbuminúricos ($\text{EUA} < 20\text{ }\mu\text{g/min}$) e microalbuminúricos [$\text{EUA} = 20\text{-}200\text{ }\mu\text{g/min}$ (13)].

Amostras de urina

Foram incluídas amostras de urina negativas para proteínas totais e estéreis e cuja coleta de urina de 24-h foi considerada adequada, isto é apenas urinas de 24-h com valores de creatinúria entre 700 a 1500 mg creatinina para as mulheres e entre 1000 a 1800 mg creatinina para os homens. Foram excluídas amostras urinárias com mais do que 5 eritrócitos ou 5 leucócitos ao exame qualitativo de urina ou com urocultura positiva. De acordo com a EUA 24-h, as amostras foram classificadas como normoalbuminúricas [$n=247$; $\text{EUA}=6,3(2,7\text{-}19,9)\text{ }\mu\text{g/min}$] e como microalbuminúricas [$n=140$; $\text{EUA}=60,3(20,8\text{-}196,2)\text{ }\mu\text{g/min}$].

Dosagens urinárias

A medida de proteínas totais na urina, utilizada para exclusão de amostras, foi avaliada pela fita reagente Combur-Test® (Boehringer Mannheim UK- Diagnostics & Biochemicals. Lewes,GB) com leitura por método automatizado (Meditron® M, Boehringer Mannheim).

A medida quantitativa da albumina em urina foi realizada através do método de imunoturbidimetria com “Kit” comercial (SERA-PAK® immuno Microalbuminuria; Bayer, Tarrytown, NY). Os coeficientes de variação intra e interensaio do Kit são de 4,5% e 7,6% respectivamente. O controle de qualidade das dosagens foi realizado através de um pool de urina com concentração conhecida de albumina (90 a 112 mg/L). Esta determinação foi realizada no aparelho automatizado Cobas Mira Plus (Roche®), em duplicata, utilizando-se como resultado o valor médio.

A medida semiquantitativa de albumina em amostra casual de urina foi realizada através do Micral-Test®II, (Micral; Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Alemanha). O teste baseia-se em princípio imunológico, onde a fita reagente contém uma zona com anticorpo solúvel conjugado a ouro que especificamente se liga à albumina urinária. O excesso de conjugado é retido na zona de separação que contém albumina humana imobilizada, de forma que apenas o imunocomplexo conjugado da amostra urinária atinge a zona de reação. O resultado é dado através de comparação da coloração obtida na zona de reação com a escala colorimétrica fornecida pelo fabricante. Nesta escala os valores de leitura são: 0, 20, 50 e 100 mg/L, sendo o valor de 20 mg/L diagnóstico de microalbuminúria de acordo com o fabricante.

O exame de sedimento urinário foi analisado através de microscopia óptica e a urocultura pelo Método de Gram e semeadura em Mac Conkey e Agar Sangue ficando a placa de semeadura incubada por 24-h a 37° C, sendo após feita a avaliação do crescimento bacteriano.

A medida de creatinina foi determinada pelo método de Jaffé (ADVIA™ 1650-Bayer).

Análise estatística

Para avaliar o desempenho dos testes de rastreamento para microalbuminúria foram construídas curvas ROC (“Receiver Operator Characteristic”) a partir dos resultados de sensibilidade (S) e especificidade (E) das medidas de albumina em urina, considerando como

critério de referência a medida de EUA 24-h. Nas curvas foram escolhidos o primeiro ponto de corte com 100% de sensibilidade e o ponto de corte resultante da intersecção entre a diagonal traçada entre o ponto de 100% de sensibilidade e 100% de especificidade. Este representa na curva o ponto de maior equilíbrio entre sensibilidade e especificidade (23,24). Na curva ROC construída para o Micral-Test®II foi escolhido o ponto de corte de 20 mg/L.

O coeficiente Kappa foi utilizado para analisar a variabilidade de leitura do Micral-Test®II, entre as leituras de diferentes examinadores e leitura entre urinas frescas e descongeladas.

Para comparação entre os valores de albuminúria de 2 grupos de amostras de urina foi utilizado teste U de Mann-Whitney. Correlação de Spearman (rs) foi utilizada para avaliar a relação entre medidas de albuminúria em amostra e EUA 24-h e entre idade e medidas de albuminúria.

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão, porcentagem de observações e para os dados de distribuição não normal, mediana (intervalo de variação). O nível de significância adotado foi de 5%. Para análise estatística foram utilizados os programas MedCalc® para Windows e SPSS, pacote estatístico 10.0.

RESULTADOS

Desempenho da concentração de albumina (ALB) e índice albumina:creatinina (ALB:cr) em amostra casual de urina no diagnóstico da microalbuminúria

A área sob a curva ROC para avaliar o desempenho da ALB para o diagnóstico de microalbuminúria nas 387 amostras de urina casual foi de 0,962 (Figura 1). O primeiro ponto com 100% de sensibilidade correspondeu ao valor de 14,4 mg/L e o ponto de equilíbrio foi de 30,7 mg/L.

O desempenho do índice ALB:cr avaliado pela curva ROC (n=387 amostras) foi semelhante ao desempenho da ALB (áreas sob a curva ROC: ALB=0,962 vs. ALB:cr=0,959; P= 0,741; Figura

1). O ponto de 15,7 mg/g e o de 26,6 mg/g corresponderam ao primeiro ponto com 100% de sensibilidade e ao ponto de equilíbrio para o diagnóstico de microalbuminúria.

Foram construídas curvas ROC para avaliação do índice ALB:cr para amostras coletadas por homens (n=178) e por mulheres (n=209). A áreas sob a curva ROC para homens foi 0,949 e para mulheres 0,974. Os primeiros pontos de corte com 100% de sensibilidade foram 15,7 mg/g para homens e 20,8 mg/g para mulheres. Os respectivos pontos de equilíbrio para o diagnóstico de microalbuminúria em homens e mulheres foram 26,4 mg/g e 32,0 mg/g.

Os dados relativos aos valores de sensibilidade e especificidade dos diferentes pontos de corte escolhidos para o diagnóstico de microalbuminúria pela ALB e pelo índice ALB:cr estão expressos na Tabela 1.

As correlações (n=387) entre a ALB e EUA 24-h e índice ALB:cr e entre EUA 24-h foram 0,78 (P<0,0001) e 0,79 (P<0,0001) respectivamente e da ALB e razão ALB:cr, 0,87 (P<0,0001) sendo para mulheres 0,86 (n=209; P<0,0001) e para homens 0,92 (n=178; P<0,0001).

A idade correlacionou-se negativamente com a creatinúria de 24-h (n=287; rs=-0,18; P=0,002). Não foi observada correlação entre idade e EUA 24-h (rs= 0,02; P=0,74), a ALB (n=278; r=0,07; P=0,22) e com o índice ALB:cr (n=278; r=0,11; P=0,08). Comparando pacientes com idade ≥ 57 anos e < 57 anos (idade média dos pacientes avaliados) não foi observada diferença entre os valores de ALB [11,2 (4,8-314,0) vs. 14,1(5,0-568,0) mg/L; P=0,28] e índice ALB:cr [15,3 (1,8-371,2 vs. 17,2 (2,4-968,4) mg/g; P=0,23] entre os dois grupos.

Micral-Test®II

Foram avaliadas 202 amostras de urinas provenientes de 150 pacientes (54 homens), sendo 21 pacientes com DM tipo 1 e 129 com DM tipo 2. De acordo com a EUA 24-h, 149 amostras foram classificadas como normoalbuminúricas [EUA=6,4(2,7-19,9) $\mu\text{g}/\text{min}$] e 53 como microalbuminúricas [EUA=40,7(20,7-163,8) $\mu\text{g}/\text{min}$].

O desempenho do Micral-Test®II, leitura em urinas frescas, avaliado pela área sob a curva ROC foi 0,821 (Figura 1). Considerando como ponto de corte para o diagnóstico de microalbuminúria a leitura do Micral-Test®II correspondente ao valor 20 mg/L, a sensibilidade observada foi de 87,1% e especificidade de 47,0%. Nas mesmas 202 amostras a área sob a curva ROC para o diagnóstico de microalbuminúria através da ALB foi de 0,879, significativamente maior do que a área obtida para o Micral-Test®II (P= 0,035).

Considerando a presença ou não de doença, a concordância entre as leituras do Micral-Test®II (valores ≥ 20 mg/L) e a EUA 24-h (valores ≥ 20 μ g/min) foi de 55,4% (Kappa=0,22; P<0,001). A concordância de presença ou não de doença pelo Micral-Test®II (leitura ≥ 20 mg/L) avaliada através da leitura realizada por 3 examinadores (606 leituras) foi de 88,1%. Quando comparados os examinadores 2 a 2, a concordância entre as leituras foi considerada excelente (examinadores 1 e 2: Kappa=0,85, P<0,0001; examinadores 1 e 3: Kappa=0,80, P<0,0001; examinadores 2 e 3: Kappa =0,75, P<0,0001).

O desempenho do Micral-Test®II para o diagnóstico de microalbuminúria em leituras realizadas em urinas descongeladas (n=111), avaliado através da área sob a curva ROC foi de 0,802, sendo a sensibilidade e especificidade do ponto de 20 mg/L de 87,5% e 39,21% respectivamente. Nestas mesmas amostras a concordância entre as leituras do Micral-Test®II, realizadas nas urinas antes e após o congelamento foi de 61,3% (Kappa = 0,467; P = 0,001), A concordância entre a leitura Micral-Test®II em urinas descongeladas e a EUA 24-h foi de 59% (Kappa = 0,193; P = 0,006). A área sob a curva ROC construída com as leituras em urina fresca para as mesmas 111 amostras de urina foi de 0,845 não tendo havido diferença significativa com a área da curva ROC construída com as urinas descongeladas (0,802 vs. 0,845; P=0,284). A sensibilidade e especificidade do ponto de 20 mg/L nesta curva com urinas frescas foi de 96,9% e 48,1% respectivamente.

Custo do diagnóstico de Microalbuminúria:

Foi realizado o cálculo do custo do rastreamento de microalbuminúria em urinas Combur-Test® negativo em pacientes com DM, considerando-se uma prevalência de 20% de microalbuminúria na população. Para o cálculo foram utilizados os valores de sensibilidade e especificidade para os pontos de corte com 100% de sensibilidade e pontos de equilíbrio escolhidos a partir das curvas ROC construídas para ALB e ALB:cr. Para o Micral-Test®II foi utilizado o ponto de 20mg/L. Foi incluído o custo da confirmação do diagnóstico pela medida de EUA 24-h. Para os pontos de corte com 100% de sensibilidade os custos do diagnóstico de microalbuminúria por paciente foram: ALB U\$ 1.00 e índice ALB:cr U\$ 1.71. Quando adotados valores de ALB:cr diferenciados para homens e mulheres os custos foram U\$ 1.69 e U\$ 1.67 respectivamente. Para os pontos de equilíbrio os custos calculados foram: ALB U\$ 0.92 e índice ALB:cr U\$ 1.61, sendo U\$ 1.60 para homens e U\$ 1.58 para mulheres. O custo diagnóstico de microalbuminúria por paciente utilizando o Micral-Test®II foi de U\$ 3.74.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a medida de ALB e o índice ALB:cr em amostra casual de urina são testes adequados para o rastreamento da microalbuminúria. A acurácia de ambos os testes é elevada assim como sua correlação com a EUA 24-h. Comparativamente, o Micral-Test®II apresenta pior desempenho para o diagnóstico de microalbuminúria e o maior custo. A excelente acurácia, a praticidade da coleta de urina casual e o menor custo relativo tornam a ALB o teste de escolha para o rastreamento de microalbuminúria. Esta observação confirma dados prévios com um menor número de pacientes (25) onde a acurácia do teste avaliada pela área sob a curva ROC foi praticamente a mesma (0,962) observada no presente estudo (0,976). A escolha do primeiro ponto com 100% de sensibilidade para o diagnóstico de microalbuminúria justifica-se por ser o teste

utilizado como rastreamento (26). A redução da especificidade em relação à escolha do ponto de equilíbrio (72,1% vs. 89,5%) não implicou em elevação significativa do custo final no diagnóstico da microalbuminúria (U\$1.00 vs. U\$ 0.92) quando incluída a confirmação em EUA 24-h, com a vantagem de fazer o diagnóstico em todos os pacientes.

Embora a medida da concentração de albumina em amostra casual de urina esteja sujeita a influências de fatores como ingestão de proteínas, atividade física e grau de hidratação (19,27) este estudo demonstrou uma forte correlação entre ALB e a EUA 24-h já descrita por outros autores (20,28,29). Além disto, já foi demonstrado que a concentração de albumina urinária em amostra casual está relacionada a maior mortalidade e risco de progressão para nefropatia diabética (30). Estudos iniciais sobre a acurácia da ALB no diagnóstico da microalbuminúria (31,32) descreveram valores bem mais baixos de sensibilidade, em torno de 50%. Entretanto nestes estudos foram avaliados um pequeno número de pacientes e o valor de ponto de corte adotado para o diagnóstico de microalbuminúria foi maior do que o do presente estudo, ou não descrito. A medida da concentração de albumina em urina matinal em jejum (“pré-breakfast”) é sugerida como teste inicial pelo “European Diabetes Policy Group” (16). Entretanto não há referência à sensibilidade e especificidade do valor de 20 mg/L adotado como ponto de corte. Bakker (20) observou uma sensibilidade e especificidade em torno de 90% para o valor de 15 mg/L de albumina em amostra isolada de urina, valor este correspondente ao ponto de equilíbrio na curva ROC para o diagnóstico de microalbuminúria. A acurácia da ALB foi menor do que a do índice ALB:cr, porém os autores não descreveram as áreas sob curvas ROC. Hutchison et al. (33) observaram para valores de ALB maiores do que 17 mg/L, sensibilidade e especificidade superiores a 90%. Neste estudo, assim como no estudo de Bakker, a albuminúria não foi medida em amostra isolada casual de urina, mas sim em uma alíquota da coleta de urina noturna minutada, o que dificulta comparação com os resultados do presente estudo. Também utilizando alíquota de urina de 24-h, Mangili et al. (29)

obtiveram valores de sensibilidade e especificidade superiores a 90% para valores ALB de 15 mg/L e 20 mg/L.

A utilização do índice ALB:cr teria como vantagem minimizar a influência da ingestão de líquidos (19,27), e conseqüentemente variações no fluxo urinário influenciando na albuminúria. Alguns autores recomendam ainda, valores diferenciados do índice ALB:cr para homens e mulheres (16,18,20,21,22) já que excreção de creatinina é proporcional à massa muscular, e menor nas mulheres (21). Esta diferença de acordo com o sexo foi demonstrada também em representativa amostra de indivíduos não diabéticos (34). Neste sentido, indivíduos de porte atlético ou com pouca massa muscular teriam valores de índice ALB:cr subestimados e superestimados, respectivamente. Entretanto, a adoção de diferentes valores de acordo com o sexo não é um consenso (13,35). O custo adicional da dosagem de creatinina e as interferências analíticas sobre a dosagem de creatinina, especialmente em pacientes com DM (36), representam limitações do teste. No presente estudo as correlações entre índice ALB:cr e EUA 24-h em homens e mulheres foram fortes. A utilização de pontos de corte diferenciados melhorou a especificidade do teste em relação ao ponto único (71,6% e 75,7% vs. 68,4%), entretanto sem diferença relevante em relação ao custo estimado. Independente do ponto de corte escolhido, o custo do índice ALB:cr foi cerca de 1,5 vezes maior do que o custo da ALB. Alguns autores sugerem a utilização de valores de índice ALB:cr ajustados para idade (20,22). A redução progressiva da massa muscular com o envelhecimento resultaria em uma redução da creatinina urinária e conseqüente maior valor de índice ALB:cr em idosos, com maior freqüência de resultados falsos positivos nestes indivíduos (37). No presente estudo embora os valores de creatinúria de 24-h tenham se correlacionado com a idade, isto não foi observado em relação ao índice ALB:cr, provavelmente por uma maior variabilidade da medida da ALB em amostra isolada de urina quando comparada a períodos mais longo de coleta (38). Também não foi observada diferença na comparação entre os valores médios do índice ALB:cr em pacientes

divididos de acordo com a idade média do grupo em estudo.

A acurácia do Micral-Test®II avaliada pelas curvas ROC foi inferior à da ALB e à do índice ALB:cr. De fato, a concordância entre a EUA 24-h e o Micral-Test®II foi baixa. Esta observação não foi relacionado às leituras do teste, uma vez que a concordância entre as leituras foi excelente, assim como já observada por outros autores (39). A sensibilidade do ponto de 20 mg/L sugerido pelo fabricante como diagnóstico de microalbuminúria foi 87,1%. Este valor é inferior à sensibilidade mínima de 95%, recomendada ao usar-se testes semiquantitativos para medida de albumina urinária como testes de rastreamento para microalbuminúria (26). Mogensen et al. (39) em um grande estudo multicêntrico observaram valores bem maiores de sensibilidade (96,7%) e especificidade (71%) do que os descritos no presente estudo. Estes autores utilizaram como padrão de referência para o diagnóstico de microalbuminúria a medida da concentração de albumina em amostra isolada (20 mg/L) e não a EUA 24-h. No presente estudo, se utilizado como valor de referência a concentração de 20 mg/L, analisada por imunoturbidimetria, na mesma amostra de urina onde foi realizada a leitura do Micral-Test®II, à semelhança do estudo de Mogensen et al. (39), os valores de sensibilidade e especificidade calculados, seriam mais elevados, respectivamente 96,1% e 54,0% (dados não apresentados). Já Gilbert et al. (40), como no presente trabalho, avaliaram a acurácia do Micral-Test®II em amostra isolada de urina considerando como padrão de referência EUA 24-h e obtiveram sensibilidade e especificidade de 93%. Entretanto, a amostra na qual foi feita a leitura do Micral-Test®II era, como no estudo de Mogensen et al. (39), uma alíquota da coleta de urina de 24-h. A leitura do Micral-Test®II na primeira urina da manhã pode aumentar a especificidade do teste como observado em um estudo de 81 amostras de urina que utilizou EUA 24-h como padrão de referência (41). Esta observação pode ser justificada pela maior correlação entre a EUA 24-h e a primeira urina da manhã do que com amostra de urina casual (37).

No presente estudo a medida da ALB apresentou o melhor desempenho para o diagnóstico

de microalbuminúria. Entretanto, deve ser lembrado que tanto a ALB quanto o índice ALB:cr apresentam limitações relacionadas aos valores de pontos de corte adotados, já que os valores diagnósticos de microalbuminúria atualmente utilizados como padrão de referência são provavelmente muito elevados. Tanto em pacientes com DM tipo 1 (42) quanto em pacientes com DM tipo 2 (2) foi demonstrado que valores elevados de albuminúria, ainda dentro da faixa de normalidade, já estão associados ao desenvolvimento de ND. É provável que microalbuminúria represente um fenômeno contínuo, e que os riscos a ela associados aumentem progressivamente com o aumento da albuminúria (37).

CONCLUSÃO

A medida da concentração de albumina em amostra de urina casual é o teste com melhor desempenho e custo para o diagnóstico de microalbuminúria em pacientes com DM quando comparado com o índice albumina:creatinina e Micral-Test®II.

Figura 1. Curva ROC para concentração de albumina (ALB), índice albumina:creatinina (ALB:cr) e Micral-Test®II em amostra de urina casual como teste de rastreamento para microalbuminúria.

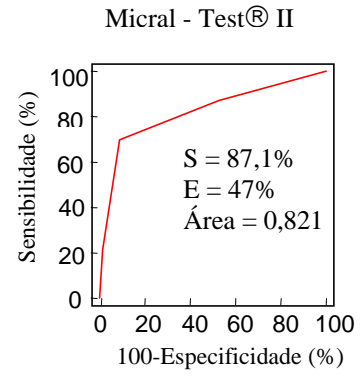
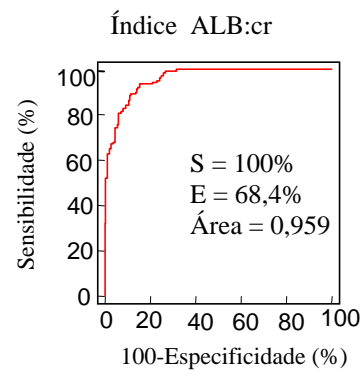
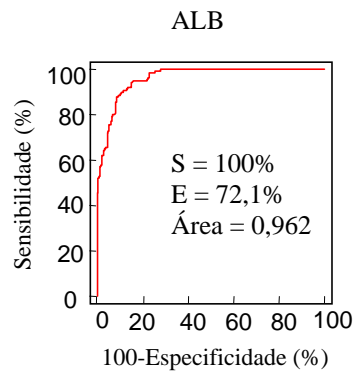


Tabela 1. Características dos pontos de corte da concentração de albumina (ALB) e índice albumina:creatinina (ALB:cr) para o diagnóstico de microalbuminúria em amostra casual de urina.

	1º Ponto 100% sensibilidade	Ponto de equilíbrio *
ALB	14,4 mg/L	30,7 mg/L
Sensibilidade (%)	100%	90
Especificidade (%)	72,1%	89,5
Índice ALB:cr	15,7 mg/g	26,6 mg/g
Sensibilidade (%)	100%	93,3%
Especificidade (%)	68,4%	84,6%
<u>Homens</u>	15,7 mg/g	26,4 mg/g
Sensibilidade (%)	100%	91,6%
Especificidade (%)	71,6%	86,3%
<u>Mulheres</u>	20,8 mg/g	32,0 mg/g
Sensibilidade (%)	100%	96,5%
Especificidade (%)	75,7%	90,1%

* Ponto resultante da intersecção entre a diagonal traçada entre o ponto com 100% de Sensibilidade e 100% Especificidade, nas respectivas curvas ROC construídas para ALB e índice ALB:cr para o diagnóstico de microalbuminúria.

REFERÊNCIAS:

1. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 37:278-85, 1994
2. 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* 25:1101-3, 2002
3. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R: Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 158:998-1004, 1998
4. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ: Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 study. *Kidney International* 62:1784-1790, 2002
5. A United States Renal data System: USRDS, Annual data report. National Institutes of Health, National Institutes of diabetes and digestive and Kidney Diseases. *Am J Kidney Dis* 1999
6. Bruno RM, Gross JL: Prognostic factors in brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 14:266-71, 2000
7. Arun CS, Stoddart J, Mackin P, Macleod JM, New JP, Marshall SM: Significance of microalbuminuria in long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:2144-2149, 2003
8. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310:356-360, 1984
9. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BEK: The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 160:1093-1100, 2000
10. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and

complications trial. *Kidney International* 47:1703-1720, 1995

11. 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 International* 63:225-232, 2003

12. Patrick AW, Leslie PJ, Clarke BF, Frier BM: The natural history and associations of microalbuminuria in type 2 diabetes during the first year after diagnosis. *Diabetic Med* 7:902-908, 1990

13. American Diabetes Association: Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 26(suppl1):s94-s98, 2003

14. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, Azevedo MJ: Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 21:1076-1079, 1998

15. Gross JL, Zelmanovitz T, Oliveira J, Azevedo MJ: Screening for diabetic nephropathy: is measurement of urinary albumin-to-creatinine ratio worthwhile? *Diabetes Care* 22:1599-1600, 1999

16. European Diabetes Policy Group: A desktop guide to type 2. *Diabet Med* 16:716-730, 1999

17. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving H-H, Steffes MW, Toto R: Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 42:617-22, 2003

18. 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.* 7:930-937, 1996

19. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, Froland A, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen MM: Microalbuminuria and potential confounders. *Diabetes Care* 18:572-581, 1995

20. Bakker AJ: Detection of Macroalbuminuria – Receiver operating curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 22:307-313, 1999
21. Connell SJ, Hollis KL, McMurray JR, Dornan TL: Gender and the clinical usefulness of the albumin:creatinine ratio. *Diabetic Medicine* 11:32-36, 1994
22. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: A screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 39:1183-1189, 2002
23. Hanley JA, McNeil BJ: A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 148:839-843, 1983
24. Hanley JA, McNeil BJ: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143:29-36, 1982
25. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ: The receiver operating curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 20:516-519, 1997
26. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clinical chemistry* 48:436-472, 2002
27. Viberti GC, Mongensen CE, Keen H, Jacobsen FK, Jarrett RJ, Christensen CK: Urinary excretion of albumin in normal man: the effect of water loading. *Scand J. Lab Invest* 42:147-151, 1982
28. Schwab SJ, Dunn Fl, Feinglos MN: Screening for microalbuminuria. *Diabetes Care* 15: 1581-1584, 1992
29. Mangili R, Deferrari G, DiMario U, Giampietro O, Navalesi R, Nosadini R, Rigamonti G, Crepali G: Prevalence of hypertension and microalbuminuria in adult type 1 (insulin-dependent) diabetic patients without renal failure in Italy. 1. Validation of screening techniques to detect

microalbuminuria. *Acta Diabetol* 29:156-166, 1992

30. Beatty OL, Ritchie CM, Bell PM, Hadden DR, Kennedy L, Atkinson AB: Microalbuminuria as identified by a spot morning urine specimen in non-insulin-treated diabetes: an eight-year follow-up study. *Diabetic Medicine* 12:261-266, 1995

31. Gatling W, Knight C, Hill RD: Screening for early diabetic nephropathy: which sample to detect microalbuminuria? *Diabet Med* 2:451-455, 1985

32. Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki VD: Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. *Diabetes Care* 10:414-418, 1987

33. Huttchison AS, Paterson KR: Collecting urine for microalbumin assay. *Diabet Med* 5:527-532, 1988

34. Mattix HJ, Hsu C, Shaykevich S, Curhan G: Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: Implications of sex and race. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13:1034-1039, 2002

35. Nelson GR, Knowler WC, Pettit DJ, Saad MF, Charles MA, Bennet PH: Assessment of risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med* 151: 1761-1765, 1991

36. Gross JL, Sileiro SP, Azevedo MJ, Pecis M, Friedman R: Estimated creatinine clearance is not an accurate index of glomerular filtration rate in normoalbuminuric diabetic patients. *Diabetes Care* 16:407-408, 1993

37. Knight EL, Curhan GC: Albuminuria: moving beyond traditional microalbuminuria cut-points. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 12:283-284, 2003

38. Marshall SM: Screening for microalbuminuria: which measurement? *Diabet Med* 8:706-11, 1991

39. Mongensen CE, Viberti GC, Peheim E, Hasslacher C, Hofmann W, Renner R, Bojestig M, Poulsen PL, Scott G, Thoma J, Kuefer J, Nilsson B, Gambke B, Mueller P, Steinbiss J,

- Willamowski KD: Multicenter evaluation of the Micral-Test II test strip, na immunologic rapid test for the detection of microalbuminuria. *Diabetes Care* 20:1642-1646, 1997
40. Gilbert RE, Akdeniz A, Jerums G: Detection of microalbuminuria in diabetic patients by urinary dipstick. *Diabetes Res Clin Pract* 35:57-60, 1997
41. Fernández IF, Pinto P, Bono TH, Garijo PV, Camuñez O, Delgado R: Rapid screening test evaluation for microalbuminuria in diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 35:199-202, 1998
42. The Microalbuminuria Collaborative Study Group: Predictors of the development of microalbuminuria in patients with Type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. *Diabet Med* 16:918-25, 1999